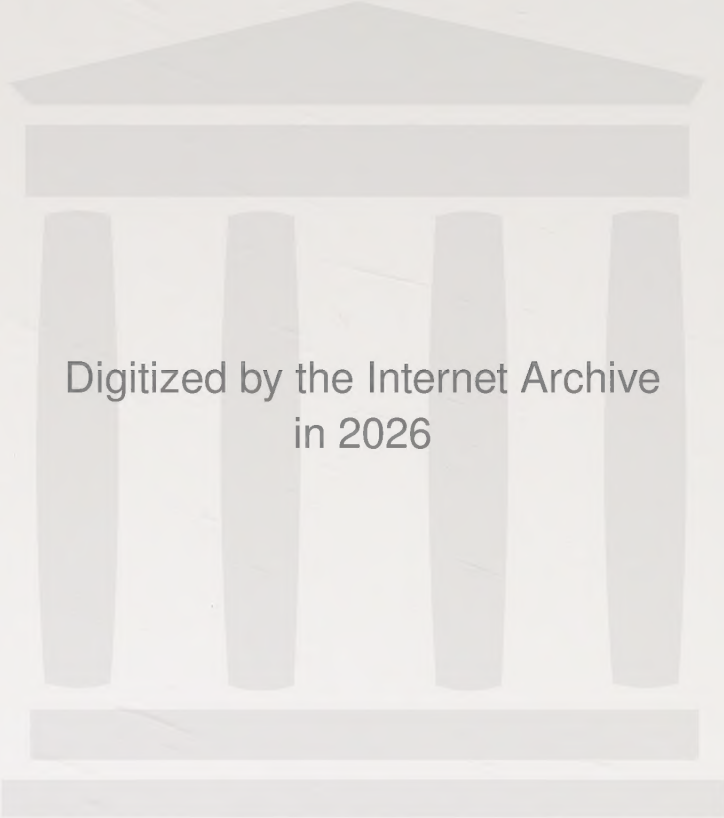


**Erfahrungen bei der normothermen Perfusion
menschlicher Tumornieren**

Peter Schmidt

1977



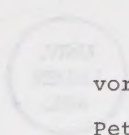
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555616_0058

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Direktor: Prof. Dr.med. E. Schmiedt

Erfahrungen bei der normothermen Perfusion
menschlicher Tumornieren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
Peter Schmidt

aus
Dortmund

Jahr
1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr.med. P. Carl
Mitberichterstatter: Prof. Dr.med. E. Schmiedt
Dekan: Prof. Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1977



Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>EINLEITUNG</u> =====	1
1.1. <u>Normotherme Kurzzeitkonservierung</u>	1
1.1.1. Nicht-Pulsierende Perfusion	1
1.1.2. Pulsierende Perfusion	2
1.2. <u>Hypotherme Langzeitkonservierung</u>	4
1.2.1. Pulsierende Perfusion	4
1.2.2. Nicht-pulsierende Perfusion	6
1.3. <u>Fragestellung</u>	7
2. <u>MATERIAL UND METHODIK</u> =====	10
2.1. <u>Perfusionssystem</u>	10
2.2. <u>Perfusatwahl</u>	15
2.3. <u>Tumornephrektomie</u>	16
2.4. <u>Versuchsablauf</u>	17
3. <u>ERGEBNISSE</u> =====	21
3.1. <u>Normothermie</u>	21
3.2. <u>Druck- und Volumenregulation</u>	22
3.3. <u>Urinproduktion während der Perfusion</u>	32
3.4. <u>Perfusatzusammensetzung</u>	43
3.4.1. Haemoglobin und Haematokrit	43
3.4.2. Harnstoff und Kreatinin	43
3.4.3. Elektrolyte	45
3.4.4. Glucose	47
3.4.5. Gerinnungswerte	50
3.5. <u>Sauerstoffversorgung</u>	51
3.5.1. Sauerstoffversorgung bei Versuchsbeginn	51
3.5.2. Sauerstoffversorgung während des Versuches	53

	Seite
3.5.3. Sauerstoffversorgung bei Versuchsende	54
3.6. <u>Veränderungen der Radioaktivität in Perfusat und Harn während der Perfusion</u>	54
3.7. <u>Vitalitätsnachweis</u>	56
3.7.1. Perfusionsverhalten der Niere	56
3.7.2. Postperfusionelle Angiographie	57
3.7.3. Histologie	61
3.7.4. Autoradiographie	62
4. <u>DISKUSSION</u> <u>=====</u>	63
4.1. <u>Temperatur</u>	63
4.2. <u>Perfusatzusammensetzung</u>	64
4.3. <u>Druck-Fluß-Verhalten</u>	71
4.4. <u>Perfusionsmethode</u>	72
4.5. <u>Ischaemie</u>	73
4.6. <u>Vitalität</u>	74
4.7. <u>Mögliche Störfaktoren vor Perfusionsbeginn</u>	75
5. <u>ANWENDUNGSMÖGLICHKEIT DER VERSUCHSERGEBNISSE</u> <u>=====</u> <u>FÜR DIE PERFUSION VON TUMORORGANEN</u> <u>=====</u>	76
6. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u> <u>=====</u>	77
7. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u> <u>=====</u>	80
LEBENS LAUF	

1. EINLEITUNG

Seit über 100 Jahren werden Nieren extracorporal perfundiert. Zahlreiche physiologische Institute führten während dieser Zeit Nierenperfusionen durch, die anfangs noch ausschließlich der Klärung der bis dahin noch sehr unzulänglichen Vorstellung der Nierenfunktion dienten.

Die Perfusionsverfahren unterschieden sich - entsprechend der jeweiligen Fragestellung des Versuches - in der Art der Perfusatförderung (pulsierend oder nicht-pulsierend), der Perfusatwahl und -zusammensetzung, der Perfusattemperatur und der Perfusionsdauer.

Sie lassen sich nach der erforderlichen Versuchstemperatur in 2 Gruppen einteilen:

1.1. Normotherme Kurzzeitkonservierung

1.1.1. Nicht-pulsierende Perfusion

Die erste extracorporale Nierenperfusion wurde 1849 von LOEBELL an einer Schweineniere durchgeführt.

Seine Versuchsanordnung der Schwerkraftperfusion mit defibriniertem Blut wurde von BIDDER (1862) an Kälber- und Hundenieren aufgegriffen. Er erhielt bei einem arteriellen Druck von 160 bis 200 mmHg einen Blutfluß von 100 ml/min, eine nennenswerte Urinproduktion kam jedoch bei Perfusionszeiten von maximal 2,5 Stunden nicht in Gang.

In Ermangelung der technischen Voraussetzung für eine gleichmäßige Erwärmung des Perfusates durch einen Thermostaten wurde zunächst noch bei Raumtemperatur perfundiert. Diese Perfusion ist jedoch nach neueren Untersuchungen (LEVY, 1959) der normothermen Perfusion bei 37°C gleichzusetzen.

Man versuchte, die physiologischen Vorgänge des Organs nachzuahmen und einen ausreichenden Abtransport der Stoffwechselendprodukte und des CO₂ zu ermöglichen.

Als Perfusat wählte man defibriniertes Blut und erkannte rasch die wesentliche Bedeutung einer ausreichenden Oxygenierung. Durch die Perfusion mit Blut werden genügend Sauerstoffträger für die

O₂-Versorgung des Gewebes bereitgestellt.

Die Perfusionstechnik konnte ständig verbessert werden. BUNGE und SCHMIEDEBERG (1876) perfundierten bereits acht Stunden mit defibriniertem und oxygeniertem Blut in Normothermie bei einem konstanten nicht-pulsierenden Flow und erhielten Durchflußraten von 100 ml/min.

1.1.2. Pulsierende Perfusion

Ausreichende Durchflußvolumina konnten jedoch erst seit 1890 von JACOBY erzielt werden. Er erhielt sie, nachdem er eine Kolbenpumpe für die nun pulsierende Perfusatförderung in das System einschaltete. Die Oxygenierung erfolgte nicht mehr nur durch Schütteln, sondern mit Hilfe eines Dauerluftstromes. Durch den Einbau einer zweiten Pumpe in das Perfusionssystem erweiterte er den Kreislauf durch eine künstliche Lungenzirkulation (1895).

Bei allen Versuchen der damaligen Untersucher konnte jedoch die Vitalität der perfundierten Nieren nicht lange erhalten werden. Mangelhafte Oxygenierung und unphysiologische Perfusionsdrucke setzten einer Organerhaltung über mehrere Stunden eine Grenze.

Eine wesentliche Verbesserung der Ergebnisse brachten die Versuche von BAINBRIDGE und EVANS (1914) mit einer kombinierten Herz-Lungen-Nieren-Perfusion, bei der eine in situ-belassene Hundekiere vom Herzen und Lungenkreislauf eines zweiten Versuchstieres mit Blut und Sauerstoff versorgt wurde. Mit dieser Versuchsanordnung konnten eine ausreichende Oxygenierung und einstellbare Druckverhältnisse erzielt werden. Auch STARLING und VERNEY (1925) erhielten mit dieser Methode gesteigerte Durchflußraten und eine Harnausscheidung während einer Perfusionsdauer von 5 Stunden. Ihre Versuche trugen zur endgültigen Klärung des Sekretionsmechanismus der Niere bei.

Um standardisierte Versuchsbedingungen zu erhalten, konstruierten RICHARDS und DRINKER (1915) ein Perfusionssystem mit pulsierender Pumpe, Oxygenator und einem Thermostaten für das Blutreservoir.

CARREL und LINDBERGH (1938), die beachtliche Ergebnisse mit anderen extracorporalen Organperfusionen erzielten, hatten bei der

Perfusion von Nieren lediglich beschränkten Erfolg.

Einen ausführlichen Überblick über die zahlreichen Perfusionen, die mittlerweile in vielen namhaften Laboratorien durchgeführt worden waren und deren Resultate gibt H.W. SMITH (1943).

Allen Versuchen jener Zeit war eines gemeinsam: nach einigen Stunden der Perfusion war die Niere nicht mehr funktionsfähig. Da die meisten Versuche der Erforschung der Nierenphysiologie dienten, war für die Untersucher die Erhaltung der Vitalität des Organs von nur geringer Bedeutung. Inzwischen war jedoch die Kenntnis immunologischer Abwehrmechanismen nach Organtransplantationen erheblich erweitert worden. Bereits 1902 hatte ULLMANN die erste Nierentransplantation an einem Hund vorgenommen.

Auch wenn die zahlreichen Versuche einer Langzeitperfusion in den folgenden Jahrzehnten erfolglos blieben, wurde jetzt die Frage nach der Möglichkeit der maschinellen Dauerkonservierung von Nieren zu Transplantationszwecken gestellt und die Perfusionstechnik im Hinblick auf die Vitalitätserhaltung des Organs in den Vordergrund der Bemühungen gerückt.

Die Versuche auf diesem Sektor wurden nach dem 2. Weltkrieg intensiviert.

So konnten CASSIE und COUCH (1959) die Vitalität der Nieren bis zu 6 Stunden erhalten, sie perfundierten die Nieren mit einer pulsierenden Pumpe in Normothermie und oxygenierten das Blut mit einem Membranoxygenator.

Die in Normothermie erreichbaren Perfusionszeiten erwiesen sich jedoch im klinischen Gebrauch als nicht ausreichend, um den erforderlichen Transport des Organs zwischen Spender und Empfänger oder Organbank, die Histokompatibilitätsuntersuchung und die notwendigen Operationsvorbereitungen vornehmen zu können.

Längere Konservierungszeiten konnten erst durch folgendes Verfahren erreicht werden:

1.2. Hypotherme Langzeitkonservierung

1.2.1. Pulsierende Perfusion

Die Möglichkeit, Organkonservierungen unter hypothermen Verhältnissen auf mehrere Stunden auszudehnen, basiert auf dem energiesparenden Effekt durch Drosselung sämtlicher Stoffwechselprozesse. Der Sauerstoffbedarf ist vermindert, auch die Stoffwechselschlacken fallen vermindert an. Dadurch kann die Ischaemietoleranz ausgedehnt werden (VAHLENSIECK et al., 1967).

Die Konservierungstemperatur beeinflusst die Wahl der Perfusionslösung: in Normothermie ist eine ausreichende Oxygenierung nur mit Blut oder dilutiertem Blut möglich, erythrocytenfreie Perfusionslösungen führen rasch zu einer ischaemischen Schädigung des Organs. Die Sauerstoffkapazität erythrocytenfreier Lösungen ist für eine normotherme Perfusion nicht ausreichend (VAHLENSIECK et al., 1967). Unter hypothermen Verhältnissen können diese Perfusate jedoch wegen des verminderten Sauerstoffbedarfes der perfundierten Organe verwandt werden, bei der Oxydation reicht der physikalisch gelöste Sauerstoff für den Organbedarf aus (LARGIADÈR, 1966).

Blut kann wegen der erhöhten Viskosität in Hypothermie nicht verwandt werden. Schon unter normothermen Verhältnissen wird selbst bei dilutiertem Blut die Peripherie des perfundierten Organs nur unzureichend durchströmt (VAHLENSIECK et al., 1967). Wegen des traumatisierenden Effektes der Pumpe kommt es auch rasch zu einer Haemolyse des Perfusates. Dieser Nachteil kann nur zum Teil durch Haemodilution ausgeglichen werden (MESSMER und SUNDER-PLESSMANN, 1974).

Man entwickelte zahlreiche zellfreie Perfusionslösungen für die hypotherme Perfusion. Im Gebrauch befinden sich Plasma, cryoprecipitiertes Plasma, Serum, Humanalbumin, kolloidfreie Lösungen und neuerdings Perfusate, die der Zusammensetzung des Intrazellulärtraumes entsprechen¹⁾.

Der Einfluß der Hypothermie während extracorporaler Nierenper-

¹⁾ Literatur zu den Perfusionslösungen bei HUMPHRIES et al., (1974)

fusionen wurde zuerst von BICKFORD und WINTON (1937) untersucht. Die Unterkühlung verursacht eine Reduktion des Blutflusses, hervorgerufen durch eine reversible Kältevasokonstriktion der Nierengefäße (MESSMER, 1964).

Fast alle Perfusionslösungen enthalten gefäßerweiternde Pharmaka, um bei Perfusionsbeginn einen Vasospasmus zu verhindern und ein ausreichendes Durchflußvolumen zu erhalten.

BELZER und Mitarbeiter (1967) konnten mit der hypothermen pulsierenden Perfusion Nieren 24 bis 72 Stunden erfolgreich perfundieren. Ihr Perfusionssystem¹⁾ besteht aus einer pulsierenden Pumpe mit einstellbarer Frequenz. Als Perfusat benutzten sie cryopraecipitiertes mikrogefiltertes Plasma, dessen Temperatur mit einem Thermostaten reguliert werden kann. Arterieller pH, P_{O_2} und P_{CO_2} sind direkt über Perfusatproben meßbar. Pumpe, Membranoxygenator, Thermostat, Organkammer, arterielles und venöses Reservoir und der Pulsdämpfer sind zu einer transportablen Einheit zusammengefaßt.

Dieses Gerät wurde mittlerweile von zahlreichen Untersuchern, wegen seines erheblichen Gewichtes zum Teil modifiziert, nachgebaut und erfolgreich bei Nierentransplantationen eingesetzt.

CLAES (1970) und LØKKEGAARD (1970) haben mit dem GAMBRO-Perfusionssystem²⁾, einem wesentlich handlicheren Modell, zufriedenstellende Resultate an Tiernieren nach 24 bis 48 Stunden Perfusion erhalten. Als Perfusat wurde ebenfalls cryopraecipitiertes mikrogefiltertes Plasma und als Perfusionsart die pulsierende Perfusion gewählt. Die Oxygenierung erfolgte mit einem Membranoxygenator, die Kühlung nur mit Eiswasser, so daß es fraglich erscheint, ob konstante Hypothermie über längere Zeit eingehalten werden kann.

Auch bei der MAYO-CLINIC-Maschine³⁾ wird das Organ pulsierend in Hypothermie perfundiert. WOODS und Mitarbeiter (1971) wählten für dieses System die Kompaktbauweise.

1) LIFE-INSTRUMENTATION, Evanston

2) GAMBRO Co., Lund, Schweden

3) WATERS Instruments, Rochester, Minn.

Pumpe, Oxygenator, Thermostat, Organkammer, Perfusatreservoir und eine pH-Automatik sind raumsparend zusammengefaßt worden. Mit der Automatik wird jede pH-Änderung sofort auf physiologische Werte korrigiert. Hubzahl und Flußgröße der Pumpe werden elektronisch kontrolliert. Mit diesem System wurden Nieren erfolgreich nach 168 Stunden Perfusion transplantiert.

COLLINS und Mitarbeiter (1973) benutzten bei ihren Versuchen eine pneumatisch betriebene pulsierende Pumpe, die einen automatischen Ausgleich von Druckschwankungen zur Aufrechterhaltung eines konstanten Druckes und Flusses ermöglicht. Auch der Luftstrom wird pulsierend durch den Oxygenator getrieben, der zusammen mit der Organkammer und dem Perfusatreservoir mit cryopraecipitiertem Plasma in ein Eisbad eingebaut ist.

Der Einfluß der Perfusionsart (pulsierende oder nicht-pulsierende Perfusion) wird von den Untersuchern nicht einheitlich beurteilt.

1.2.2. Nicht-pulsierende Perfusion

Die nicht-pulsierende Perfusion soll zu einer Oedembildung und damit zu einem intrarenalen Druckanstieg führen (BELZER et al., 1968).

LØKKEGAARD et al., (1970) ersetzte die pulsierende Kolbenpumpe durch eine nicht-pulsierende Rollerpumpe. Die Oxygenierung des cryopraecipitierten Plasmas erfolgte mit Hilfe eines Membran-oxygenators, die Blutgaswerte und der pH-Wert wurden über Mikroelektroden automatisch registriert. Ein Thermostat hielt die Temperatur bei 7 bis 9°C, der arterielle Druck konnte über ein Statham-Element eingestellt werden. Er erhielt bei vergleichenden Untersuchungen mit pulsierenden Perfusionen keine unterschiedlichen Perfusionsergebnisse während einer Perfusionsdauer von 24 Stunden.

Auch GRUNDMANN et al., (1973) erhielt mit der nicht-pulsierenden Perfusion zufriedenstellende Resultate. Die nicht-pulsierende Perfusion ist der pulsierenden gleichzustellen, technisch

einfacher und billiger.

Im klinischen Gebrauch wird für die Nierenkonservierung neben der maschinellen Dauerperfusion die initiale hypotherme Schwerkraftperfusion mit anschließender hypothermer Lagerung angewandt. Die maschinelle Dauerperfusion bietet jedoch dem anderen Verfahren gegenüber folgende Vorteile [DREIKORN et al., (1973) und EIGLER et al., (1974)] :

- a) Verlängerung der Konservierungszeit ohne ernsthafte Organzerstörung
- b) Größere Überlebenschancen des Organs und damit nach Transplantation eine raschere Funktionsaufnahme
- c) Prüfung der Qualität und Vitalität der Niere während der Perfusion durch sog. Vitalitätskriterien
- d) Korrektur von Gefäßanomalien vor Reimplantation ohne Verlängerung der Ischaemiezeit

Neben der Erforschung der Nierenphysiologie und der Dauerkonservierung zu Transplantationszwecken gibt es jedoch noch weitere Anwendungsmöglichkeiten für die extracorporale Nierenperfusion.

1.3. Fragestellung

Bei der vorliegenden Arbeit wurde die extracorporale Nierenperfusion unter einer anderen Fragestellung durchgeführt.

Die Beobachtung teilungsfähiger Zellen in Karzinomen konnte in vivo bislang lediglich an experimentell erzeugten Tiertumoren vorgenommen werden.

Aus diesen zellkinetischen Resultaten kann jedoch nicht ohne weiteres auf das Proliferationsverhalten menschlichen Tumorgewebes geschlossen werden.

Da die Applikation des für die Autoradiographie erforderlichen radioaktiv markierten Thymidins (^3H -TdR oder ^{14}C -TdR) auf Grund der langen physikalischen und biologischen Halbwertszeit beim Menschen jedoch problematisch ist, hat man sich bislang auf die Inkubation von Tumorgewebspartikeln in entsprechenden Nährmedien

beschränken müssen.

Diese Untersuchung hat, schon wegen der nur ungezielt erfolgten Gewebsentnahme, lediglich beschränkte Aussagekraft. Exaktere Befunde über die Verteilung der proliferierenden Zellen innerhalb des Karzinoms kann man daher nur nach Untersuchungen an ganzen Tumoren erhalten.

Mit der extracorporalen Nierenperfusion konnte eine Annäherung an physiologische Verhältnisse erzielt werden. Damit wurde die Möglichkeit eröffnet, auch die zellkinetischen Untersuchungen extracorporal durchzuführen.

Die Niere ist auf Grund ihrer günstigen Gefäßversorgung durch nur ein Hauptgefäß besonders gut für die Perfusion mit radioaktiv markierten DNS-Bausteinen geeignet, so daß anschließende autoradiographische Studien der Tumoren unter Vermeidung einer in vivo-Applikation möglich werden.

Voraussetzungen für den Einbau des radioaktiv markierten Thymidins sind:

- a) Einhalten einer kurzen Ischaemiezeit
- b) Normotherme Perfusion
- c) Perfusion mit Blut oder dilutiertem Blut
- d) Gewähr einer ausreichenden Durchflußrate und Oxygenierung

Die Perfusion mit Blut mußte - trotz der erheblichen Nachteile - schon wegen der erweiterten Pufferkapazität und der günstigeren Sauerstoffversorgung des Gewebes einer Perfusion mit Blutersatzmitteln vorgezogen werden.

Es sollte geprüft werden, ob mit einem herkömmlichen System während der extracorporalen Organperfusion die Möglichkeit gegeben ist, die Teilungsfähigkeit der Karzinomzellen aufrecht erhalten, um anschließende autoradiographische Untersuchungen vornehmen zu können. Die autoradiographische Bestimmung der Proliferationsaktivität der Tumorzellen erlaubt auch, die Ergebnisse einer Strahlentherapie bei Nierenkarzinomen in vitro zu bestimmen.

Neben der Vitalitätserhaltung des Organs sollte untersucht wer-

den, welches Verhalten eine menschliche Tumorniere bezüglich der Druck-Fluß-Beziehungen, des Ischaemieeinflusses, der Urinausscheidung, der Sauerstoffversorgung und der Blutgaswerte während der postoperativen extracorporalen Perfusion in Normothermie mit Vollblut und verdünntem Blut zeigte.

2. MATERIAL UND METHODIK =====

2.1. Perfusionssystem

Sämtliche Versuche wurden mit dem STÖCKERT-Perfusionssystem¹⁾ ausgeführt (Abb. 1, 4 und 6).

Es besteht aus einer nicht-pulsierenden okklusiven Rollerpumpe, die einen der Umdrehungszahl linear proportionalen Perfusionsfluß gewährleistet. Nach einmaliger Eichung des verwendeten Schlauchsystems kann aus der Umdrehungszahl die Durchflußrate, die für Perfusionen mit Blut und wäßrigen Lösungen gleich ist,

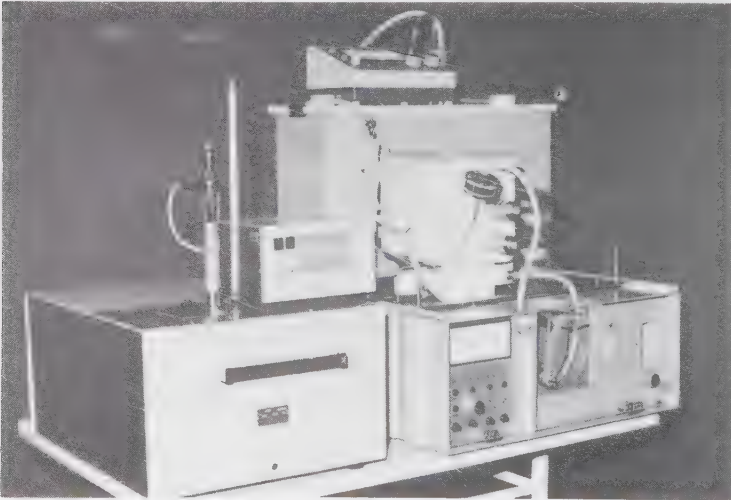


Abb. 1: Perfusionsgerät nach STÖCKERT und GRUNDMANN mit LAUDA-Thermostat²⁾ (links im Bild)

¹⁾ Fa. STÖCKERT, München

²⁾ LAUDA-Meßgeräte, Lauda

abgelesen werden (Abb. 2). Es wurden Silikonschläuche mit einem Durchmesser von $1/4$ " (6,35 mm) verwandt, deren Verbindungsstücke aus Teflon bestanden. Für die Kanülierung der Arteria renalis lagen diese Verbindungsstücke entsprechend der Dicke der Arterie mit unterschiedlichen Durchmessern (4 bis 8 mm) und zur Erleichterung der Einführung in die Arterie mit abgeschrägter Spitze vor.

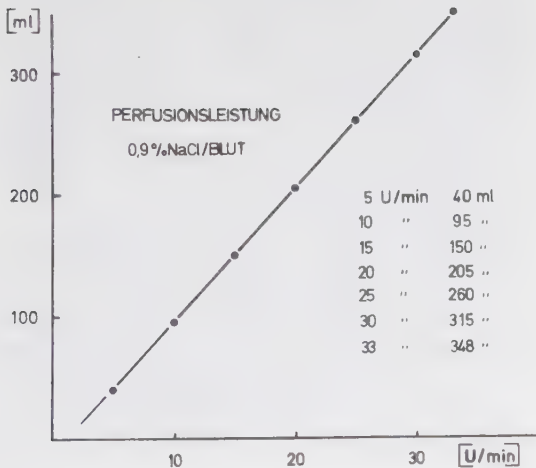
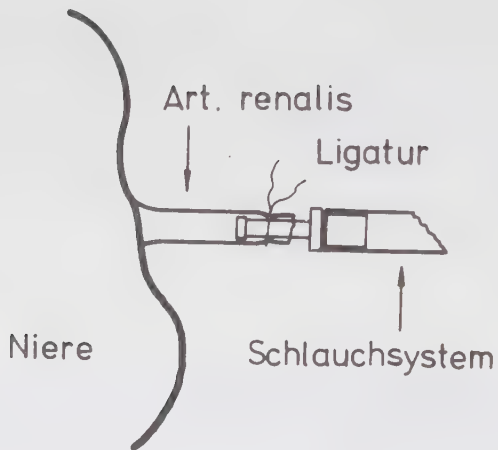


Abb. 2: Eichkurve der nicht-pulsierenden Rollerpumpe



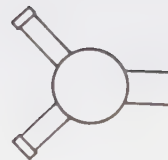
a



b



c



d

Abb. 3: Teflonzwischenstücke zur Kanülierung der Arteria renalis mit abgeschrägter Spitze (a) und eingefräster Nut (b,c). Y-Stück bei früher Aufzweigung der Arterie (d)

Bewährt haben sich ferner Teflonzwischenstücke, die mit einer Nut versehen waren, um ein Abrutschen der eingebundenen Arterie bei hohen Perfusionsdrucken zu vermeiden (Abb. 3). Das von der Rollerpumpe geförderte Perfusat fließt zunächst durch einen Membranoxygenator (TRAVENOL 5 M o 321)¹⁾, der durch eine Luftpumpe, die über einen Gasflußmesser mit Regulierventil stufenlos verstellbar ist, mit Zimmerluft versorgt wird.

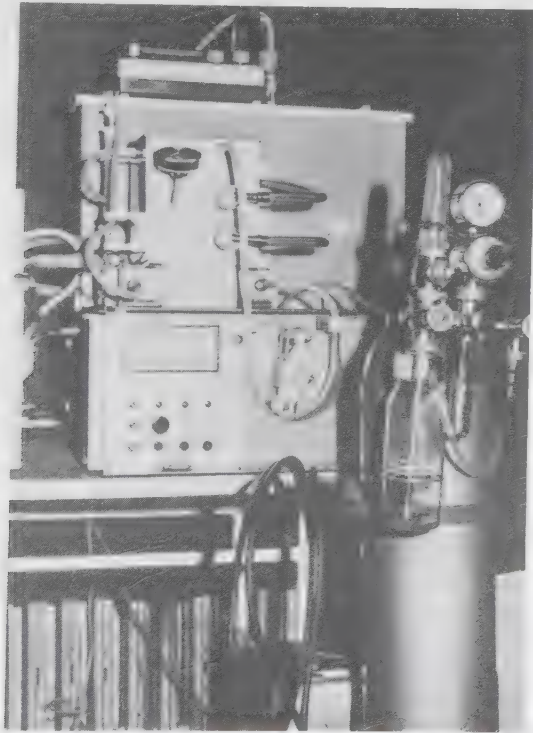


Abb. 4: Perfusionssystem mit zusätzlichem Sauerstoffanschluß für ausreichende Oxygenierung

¹⁾ TRAVENOL Laboratories, Inc.

Während eines Vorversuches erwies sich die Oxygenierung anhand der Blutgasanalysen als nicht ausreichend, so daß wir den Oxygenator an ein O_2 -Gerät anschlossen (Abb. 4). Nach der Oxygenierung fließt das Perfusat durch einen Mikrofilter (Fenwal Code 4 C 2417) ¹⁾ und wird anschließend in einer Blasenfalle von Gasbläschen befreit.

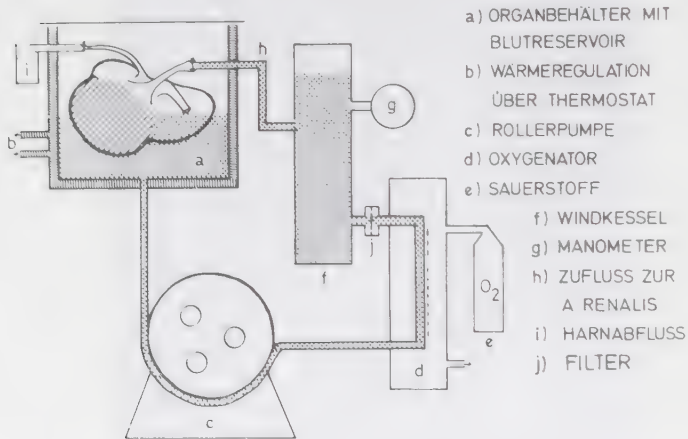


Abb. 5: Schematische Versuchsanordnung der extracorporalen Perfusion von Tumornieren in Normothermie

Die arterielle Druckmessung erfolgt nahe der kanülierten Arteria renalis über ein Elektromanometer.

Eine elektronische Drucksteuerung ermöglicht entweder Druck- oder Volumenkonstanz, wobei die Umdrehungszahl der Pumpe entsprechend verändert wird:

- a) Druckkonstanz: Bei konstantem Druck im System variiert der Durchfluß durch Änderung der Umdrehungszahl der Rollerpumpe

¹⁾ TRAVENOL Laboratories, Inc.

- b) **Volumenkonstanz:** Bei konstantem Volumen und gleicher Umdrehungszahl der Rollerpumpe werden die Druckschwankungen an einem Meßgerät angezeigt

Im teflonisierten Organbehälter, der gleichzeitig als Volumenreservoir dient, liegt die Tumorniere auf einem Teflongitter. Aus der Vena renalis fließt das Perfusat in den vorgewärmten Organbehälter, dessen Wandungen einen eingebauten Wärmeaustauscher enthalten. Das Perfusat wird unter dem Teflongitter von der Rollerpumpe abgesaugt und erneut zum Oxygenator befördert.

Die Perfusion kann in Normo- oder Hypothermie durchgeführt werden. Wir benutzten für unsere normothermen Versuche einen Thermostaten mit Simplex-Druckpumpe (LAUDA K2R Elektronik)¹⁾ (Abb. 1).

Der während der Perfusion von der Tumorniere produzierte Urin wurde über einen in den Ureterstumpf eingebundenen Venenkatheter abgeleitet und gemessen.

Eine schematische Übersicht des Aufbaus dieses Perfusionssystems zeigt die Abb. 5.

2.2. Perfusatwahl

Für die Perfusion verwendeten wir Frischblut oder möglichst frisches Konservenblut, wobei Rh-Faktor und Untergruppen des jeweiligen Tumorpatienten berücksichtigt wurden.

Dem gruppengleichen Blut war der übliche ACD-Stabilisator zugesetzt.

Wir perfundierten 12 Nieren mit Vollblut, bei 10 Nieren nahmen wir zur Verbesserung der Fließeigenschaften eine Haemodilution mit 6 %-iger Dextranlösung²⁾ vor.

Um eine intravasale Gerinnungsbildung zu vermeiden, fügten wir dem Blut 1000 E bis 2000 E Heparin zu.

Bereits bei Perfusionsbeginn wurden, um eine Acidose zu verhindern, pro 500 ml Perfusat 20 ml (= 20 mval) einer 8,3 %-igen Bikarbonat-

1) LAUDA-Meßgeräte, Lauda

2) Macrodex^R 6% mit physiol. Elektrolytlösung, KNOLL AG, Ludwigshafen

lösung hinzugegeben und im Verlauf der Perfusion dann entsprechend den Blutgaswerten weiteres Natriumbikarbonat substituiert.

Das Perfusionsvolumen richtete sich nach der Größe der Tumorniere und der Volumenkapazität des Organbehälters. Es lag bei allen Versuchen zwischen 1000 und 2000 ml.

2.3. Tumornephrektomie

Größe und Lage der Tumoren wurden praeoperativ uro- und angiographisch bestimmt.

Die Nephrektomie erfolgte abdominal oder thoracoabdominal. Der Nierengefäßstiel wurde primär dargestellt, um die Gefäße möglichst nahe der Hohlvene bzw. der Aorta selektiv unterbinden zu können. Ein lang belassener Stumpf der Arteria renalis erleichtert besonders bei früher Aufzweigung des Gefäßes die spätere Kanülierung und reduziert so die Ischaemiezeit.

Unmittelbar vor Ligatur der Arteria renalis wurden 1000 E Heparin in 20 ml physiologischer Kochsalzlösung in die Arterie injiziert, um intravasale Gerinnungsvorgänge während der folgenden Blutstase zu verhindern.

Nach der Arterie wurden die Vene und eventuell vorhandene akzesorische Gefäße ligiert und die Niere "en bloc" samt Nebenniere und perirenalem Fettgewebe entfernt (SCHMIEDT und HEINZE, 1971).

Die für die Ektomie erforderliche Zeit war vom Operationssitus abhängig. Tumoren, die die Nierenkapsel bereits durchbrochen haben und Nachbarorgane, wie Duodenum, Pankreas oder Vena cava infiltriert haben, sind - auch im Falle einer prinzipiellen Operabilität - wegen der zu erwartenden langen Ischaemiezeit nicht für die Perfusion geeignet.

Eine Mobilisation der Niere vor Unterbindung der Gefäße hätte die Ektomie und damit die Ischaemiezeit zwar verkürzt, verbot sich jedoch wegen der damit verbundenen Gefahr der Geschwulstzelldissemination (SCHMIEDT und HEINZE, 1971).

Die Ischaemiezeiten errechnen sich von der Ligatur der Arteria renalis bis zum Perfusionsbeginn (Tab. 1). Obwohl klinische Erfahrungen für eine Ischaemie-Toleranzzeit von 30 Minuten sprechen (LUTZEYER, 1963), wobei diese Grenzzeit auf Grund der grund-

sätzlichen Restitutionsmöglichkeit der tubulären Funktion angegeben wurde, haben wir versucht, die Zeit zwischen Ligatur der Nierengefäße und Perfusionsbeginn möglichst kurz zu halten.

Wir glaubten zunächst, die Ischaemiezeit durch intracorporale Kanülierung der Arteria renalis und einer in situ beginnenden Perfusion verkürzen zu können. Nach Vorversuchen mußten wir jedoch feststellen, daß der so erzielte - allerdings nur unwesentliche - Zeitgewinn die Nachteile eines intraoperativen Beginns der Perfusion nicht rechtfertigt. Die Kanülierung der Arterie gelang zwar mühelos und stets innerhalb kürzester Zeit, bis zur Ektomie der Tumorniere erwies sich dann jedoch das zuführende Schlauchsystem als hinderlich für den weiteren Operationsverlauf. Darüber hinaus kam es bis zur Ligatur der Vene zu einem Übertritt des Perfusates in den Kreislauf des Patienten und somit zu einer ungewollten raschen Transfusion.

Während der Zeit zwischen der Ligatur der Vene und ihrer Kanülierung mußte die Perfusion ohnehin unterbrochen werden, da es sonst zu einer massiven venösen Stauung gekommen wäre, die mit der Gefahr einer Tumorzellverschleppung über venöse Kollateralen verbunden ist (SCHMIEDT, 1973).

Wir entschlossen uns daher, nicht intraoperativ mit der Kanülierung und Perfusion zu beginnen.

2.4. Versuchsablauf

Unmittelbar nach Entnahme der Tumorniere kanülierten wir die Arteria renalis mit einem Teflon-Zwischenstück. Eine abgeschrägte Spitze erleichterte das Einführen in die Arterie, die Nut verhinderte nach dem Einbinden mit Catgutfäden ein Abgleiten bei hohen Drucken während der Perfusion (Abb. 3). Das Festbinden des Schlauches auf dem Zwischenstück erwies sich als überflüssig, da selbst unphysiologisch hohe Drucke den Schlauch nicht abgleiten ließen.

Nach der Kanülierung legten wir die Niere auf das Teflongitter der temperierten Organkammer und füllten den kanülierten arteriellen Schenkel mit Perfusat, um Luftembolien zu vermeiden. Anschließend wurde die Niere an das Kreislaufsystem angeschlos-

sen und die Ischaemiezeit gestoppt.

Da ein Anstieg des Druckes in der Vena renalis oder ein Anstieg des interstitiellen Druckes ein häufiger Grund für Mißerfolge bei der extracorporalen Perfusion sein soll (BERKOWITZ et al., 1968), ließen wir die Vena renalis unkanüliert. Die Ligatur wurde gelöst und das venöse Blut floß direkt in die Organkammer.

Um die Ischaemiezeit zu verkürzen kanülierten wir den Ureter erst nach Beginn der Perfusion in der Organkammer. Dazu benutzten wir einen Venenkatheter, der den Urin aus der Organkammer in ein Meßgerät leitete (Abb. 5).

Während der ersten 12 Versuche sammelten wir den Urin der gesamten Perfusionszeit, soweit eine Harnausscheidung zustande kam.

Bei 10 Versuchen wurden in 15-minütigen Abständen Proben entnommen und der Rest des Urins zur Vermeidung von Verlusten an radioaktiv markiertem Thymidin, das rasch glomerulär filtriert wird, in den Organbehälter zurückgegeben.

Nach dem Anschluß der Niere an das Perfusionssystem wurde das Durchflußvolumen innerhalb von 10 Minuten langsam gesteigert und einreguliert. Wir versuchten, einen möglichst hohen Flow bei einem noch physiologischen Druck einzustellen.

Die Temperatur des Perfusates wurde überprüft und gegebenenfalls nachreguliert.

Nach der Entnahme einer Blutprobe für das Labor zur Hb-, Hk-, Harnstoff-, Kreatinin- und Elektrolytbestimmung konnten wir das radioaktiv markierte Thymidin innerhalb von 10 Minuten in 4 Einzelportionen dem Perfusat zugeben. Das ^3H -TdR wurde in 10 ml 0,89 %iger NaCl-Lösung unter das Teflongitter auf den Boden des Organbehälters injiziert. Von dort wird das Perfusat von der Rollerpumpe abgesaugt und in das System gedrückt.

17 Nierentumoren wurden für 2 Stunden mit ^3H -Thymidin perfundiert, bei 4 Versuchen betrug die Perfusionsdauer 4 Stunden.

Bei einem Versuch nahmen wir eine Doppelmarkierung mit zwei verschiedenen Nukleosiden vor. Zu Beginn dieses Versuches wurde die Tumorniere mit 2 mCi ^3H -TdR für die Dauer von 45 Minuten perfundiert. Anschließend wurde die kanülierte Niere in den vorbereiteten Organbehälter eines von der gleichen Rollerpumpe angetriebe-

nen zweiten Perfusionssysteme gelegt und 30 Minuten ohne einen radioaktiven Zusatz durchströmt. Nach der Zugabe von 250 mCi ^{14}C -TdR wurde die Niere erneut 45 Minuten perfundiert (Abb. 6).

Im Anschluß an jeden Versuch saugten wir das Perfusat ab. Nachdem Blutfilter und Membranoxygenator entfernt waren, wurde die Tumorniere dann, nach erneuter Zugabe von 1000 E Heparin, für 30 bis 45 Minuten mit Tyrode-Lösung blutfrei gespült. Die anschließende Angiographie des Organs in zwei Ebenen erfolgte auf dem Röntgentisch unter Kontrolle der Bildverstärker-Fernsehkette.

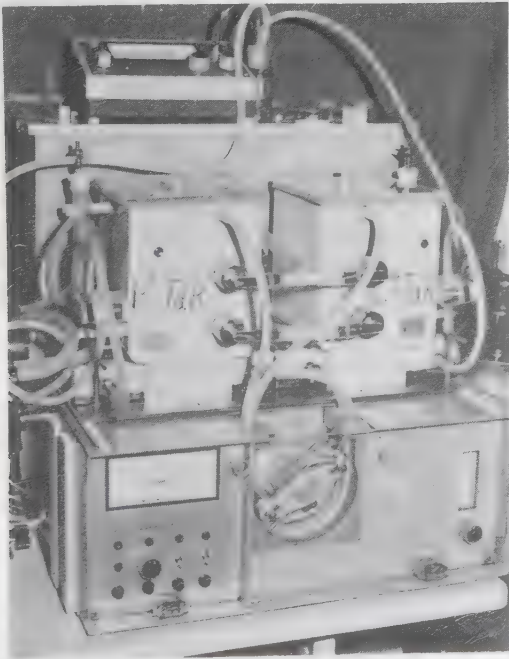


Abb. 6: Versuchsanordnung mit 2 Perfusionssystemen
(Doppelmarkierung mit ^3H -TdR und ^{14}C -TdR)

Nach der postperfusionellen Angiographie wurde ein Teil der Nieren erneut an die Rollerpumpe angeschlossen und 30 bis 60 Minuten lang mit einer Tyrode-Glutaraldehydlösung fixiert, ein anderer Teil mit 10 %-igem Formol unter Zusatz von inaktivem Thymidin von Hand fixiert.

Erste Blutwerte, Blutgaswerte und Gerinnungswerte konnten bereits vor Anschluß der Niere an das Perfusionssystem aus dem Organbehälter entnommen und bestimmt werden.

Während der Perfusion erfolgten die Messungen in unterschiedlichen Abständen.

3. ERGEBNISSE =====

3.1. Normothermie

Zur Beurteilung der DNS-Synthese unter in vivo-Verhältnissen ist Normothermie erforderlich. Ein Temperaturanstieg könnte die Einbaurate des radioaktiv markierten Thymidins erhöhen, bzw. in extremen Fällen stark reduzieren.

Unter hypothermen Versuchsbedingungen werden Stoffwechselvorgänge des perfundierten Organs gehemmt.

Daher war es wichtig für die Dauer des Versuchsverlaufes normotherme Perfusattemperaturen einzuhalten.

Während der extracorporalen Phase der Ischaemiezeit, in der die Kanülierung der Arteria renalis vorgenommen wird, kann es zu einer Abkühlung der Organoberfläche kommen, die die Gefahr einer Kältevasokonstriktion der Nierengefäße in sich birgt (MESSMER, 1964). Der daraus resultierende Druckanstieg ist von der Höhe des Perfusionsvolumens und der Temperatur des Perfusates unabhängig (MESSMER und SCHMIDT-MENDE, 1965).

Die Unterbrechung der normothermen Phase umfaßt nicht nur die extracorporale Ischaemiezeit, sondern auch die Dauer der Wiedererwärmung im normothermen Perfusionsbad, dessen Temperaturen nach Anschluß der Niere an das Perfusionssystem meist geringfügig absanken (Abb. 7).

Die Temperaturen konnten durch Nachjustieren des Thermostaten rasch wieder angehoben werden, so daß die Normothermie nach durchschnittlich 30 Minuten wieder erreicht war.

Bei 21 Versuchen lagen die Temperaturen dann im Verlauf der weiteren Perfusion zwischen 36,5°C und 38,5°C.

Während eines Versuches kam es, durch einen Defekt im Kühlsystem des Thermostaten bedingt, zu einer kurzfristigen Erhöhung der Temperatur auf 40,1°C, die jedoch rasch wieder gesenkt werden konnte.

Am Ende der Markierungszeit mit Thymidin mußte das thymidinhaltige Blut mit Tyrode-Lösung aus der Tumorniere und dem Pumpensystem entfernt werden.

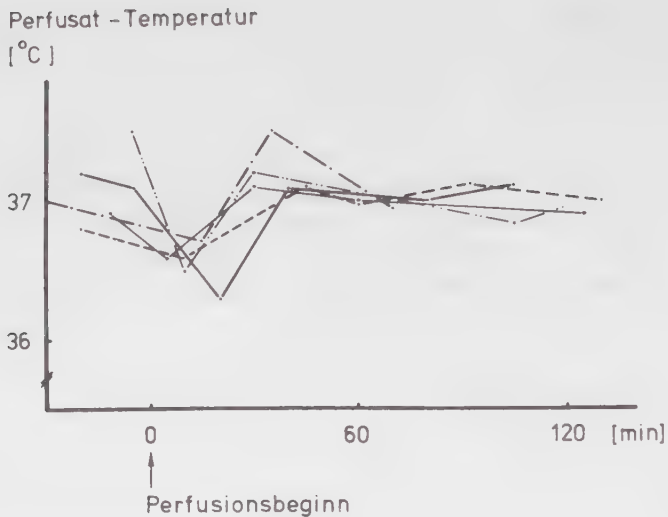


Abb. 7: Temperaturabfall des Perfusates nach Perfusionsbeginn bei 5 Versuchsbeispielen

Auch während dieses Versuchszeitpunktes hielten wir normotherme Versuchsbedingungen ein, um Vasokonstriktionen der Organperipherie zu vermeiden, durch die eine ausreichende Ausschwemmung des Blutes verhindert worden wäre. Die zur Spülung benutzte Tyrode-Lösung war zuvor auf 37°C erwärmt worden. Die Fixierung der Tumornieren am Ende der Versuche erfolgte mit einer ebenfalls temperierten Tyrode-Glutaraldehydlösung.

3.2. Druck- und Volumenregulation

Während der Perfusion wurden die arteriellen Druckwerte nahe der Kanülierungsstelle der Arteria renalis gemessen. Bei der Einstellung des Druckes durch Regulieren der Durchflußrate richteten wir uns nach dem praeoperativ in Ruhe gemessenen Blutdruck des Tumorpatienten.

Der Sollwert für den arteriellen Druck errechnete sich aus

$$\frac{\text{systol. Druck} + \text{diastol. Druck}}{2} = \text{art. Mitteldruck}$$

Die Nieren erhalten unter physiologischen Bedingungen 1,2 bis 1,3 l Blut/min, bzw. etwa 24% des Herzminutenvolumens, d.h. eine Niere wird mit 600 bis 650 ml Blut/min durchströmt (GANONG, 1971). In großen Tumornieren sind ausgedehnte AV-Shunts vorhanden, die einen gesteigerten Nierendurchfluß ermöglichen. Es ist daher - zumindest bei sehr großen Nierentumoren - fraglich, ob mit dem bei einer extracorporalen Perfusion erreichbaren Durchströmungsvolumen überhaupt eine Annäherung an den physiologischen Bereich erzielt werden kann.

Das Durchflußvolumen der okkluisen Rollerpumpe läßt sich exakt bestimmen. Der Perfusionsfluß ist linear abhängig von der Umdrehungszahl der Pumpe und kann stufenlos verändert werden. Somit entfällt eine Durchflußmessung, denn nach Eichung des Schlauchsystems läßt sich aus der Umdrehungszahl sofort die Durchströmungsgröße ablesen (GRUNDMANN et al., 1973). Bei der maximalen Umdrehungszahl von 40 U/min und der Verwendung von 1/4''-Schläuchen fördert die Pumpe 425 ml/min (Abb. 2).

Wir versuchten, eine möglichst hohe Durchflußrate zu erhalten, um eine ausreichende Durchströmung der Tumorniere zu gewährleisten, mußten damit aber in Kauf nehmen, daß der arterielle Mitteldruck in einigen Fällen überschritten wurde (Tab. 1 und 2). Bei dieser extrarenalen Druckerhöhung kann jedoch eine Autoregulation der intrarenalen Druckverhältnisse innerhalb des Bereiches von 80 bis 200 mmHg erwartet werden (GANONG, 1971). Bei Perfusionsbeginn regulierten wir den arteriellen Mitteldruck langsam ein, um eine Widerstandszunahme der Nierengefäße als Reaktion der Gefäßmuskulatur auf den plötzlichen Dehnungsreiz zu vermeiden. Bei zu raschem Blutdruckanstieg wurde der Flow reduziert. Im Verlauf der Perfusion versuchten wir den Druck konstant zu halten und einen Anstieg über 200 mmHg zu vermeiden, indem wir

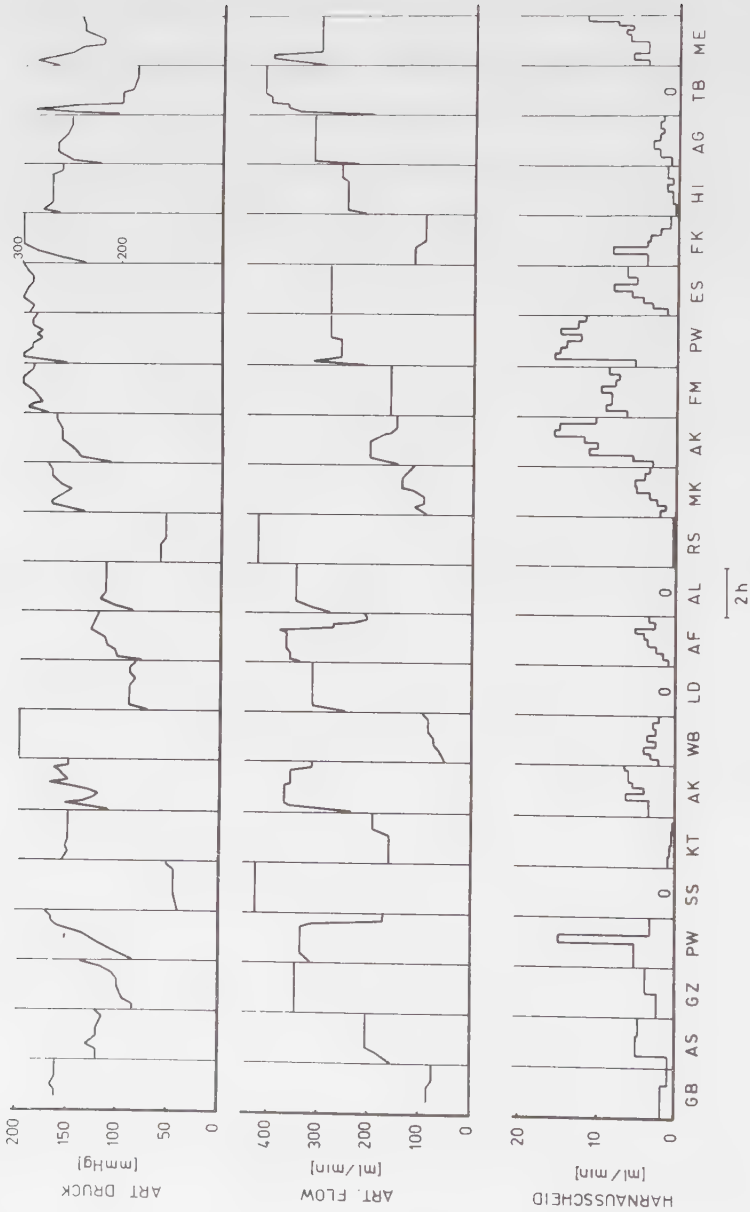


Abb. 9: Versuchsbedingungen (arterieller Druck, Durchflußrate und Harnausscheidung) bei 22 Perfusionen

n °	ISCHÄMIE (min)	ARTERIELLER DRUCK (mmHg)		FLOW (ml / min)	
		Schwankungs- bereich	nach 1 h Perfusion	Schwankungs- bereich	nach 1 h Perfusion
G. B.	7,3	155 - 165	165	73 - 84	84
A. S.	10,5	105 - 130	120	150 - 205	205
G. Z.	11,8	85 - 185	100	348	348
P. W.	13,2	85 - 200	135	172 - 337	337
S. S.	18,0	40 - 52	45	425	425
K. T.	20,3	150 - 155	150	161 - 194	161
A. K.	9,1	110 - 170	170	227 - 370	370
W. B.	13,8	200	200	51 - 106	73
L. D.	8,5	65 - 90	90	238 - 315	315
A. F.	11,1	60 - 142	115	95 - 381	365
A. L.	52,2 (!)	85 - 120	115	271 - 348	348
R. S.	18,3	55 - 60	55	425	425
M. K.	21,3	130 - 185	160	95 - 139	139
A. K.	10,8	105 - 170	160	115 - 205	205
F. M.	9,1	165 - 200	190	161	161
P. W.	8,3	150 - 200	185	205 - 282	282
E. S.	4,0	160 - 270	160	282	282
F. K.	11,0	230 - 300	300	95 - 117	117
H. I.	12,7	150 - 170	170	205 - 260	249
A. G.	16,7	150 - 170	165	315	315
T. B.	11,5	85 - 190	90	348 - 414	414
M. E.	8,2	120 - 160	120	293 - 403	304

Tab. 1: Ischaemiezeit, arterieller Druck und Durchflußrate bei 22 Perfusionen (2 - 4 Stunden Dauer) von Tumornieren

n =	Vorbestr.	Ischaemie	art. Druck	Flow	Perfusat- volumen
22	[xd]	[min]	[mmHg]	[ml/min]	[ml]
G.B.	1600	7,3	163,5	77,4	2000
A.S.	1600	10,5	119	195,3	1400
G.Z.	1600	11,8	120,5	348	1200
P.W.	1600	13,2	153	250,8	2000
S.S.	--	18	47	425	1400
K.T.	--	20,3	151	175,6	1400
A.K.	1600	9,1	146	359,6	1500
W.B.	--	13,8	200	79,6	1500
L.D.	--	8,5	86,5	307,3	1200
A.F.	--	11,1	117	271,1	1500
A.L.	--	52,2	111	335,7	1000
R.S.	1600	18,3	57	425	1300
M.K.	1600	21,3	165,5	117	1200
A.K.	1600	10,8	155	166,8	1140
F.M.	--	9,1	188	161	1300
P.W.	--	8,3	185	271,8	1240
E.S.	1600	4	196	282	1250
F.K.	--	11	297	101,7	1150
H.I.	--	12,7	163	251,7	1340
A.G.	1600	16,7	156	305,8	1200
T.B.	--	11,5	111	376,8	1200
M.E.	--	8,2	148	321	1400

Tab. 2: Vorbestrahlung, Ischaemiezeit, arterieller Druck und Flow
(Mittelwerte) und Perfusatvolumen bei 22 Perfusionen

in entsprechenden Fällen das Durchflußvolumen der Rollerpumpe reduzierten. Bei arterieller Hypertension beobachtet man nämlich eine unphysiologische Steigerung der Natrium- und Wasserksekretion (NIZET, GODON, MATHIEU und KRAMER, 1969).

Wir konnten nicht immer eine Abhängigkeit des Perfusionsflusses von der Tumorgröße feststellen (Tab. 3). Bei kleinen Tumoren registrierten wir z.T. relativ hohe Durchflußraten, die dann jedoch von unphysiologischen Druckanstiegen begleitet waren. Das Perfusatvolumen war für die Höhe des Druckes nicht maßgeblich (Tab. 2).

Bei 19 Nieren lag der Druck während der Perfusion im autoregulativen Bereich (Abb. 9).

Zwei Nieren (S.S.), (R.S.) wurden während der gesamten Perfusion mit einem Flow von über 400 ml/min durchströmt, ohne daß die Druckwerte 40 und 60 mmHg überschritten (Tab. 1, Abb. 9). Dieses Perfusionsverhalten könnte durch arteriovenöse Shunts im Tumor, Blutungen im Tumorgebiet oder Blutungen in das arrodierete Nierenbeckenkelchsystem bedingt sein.

Bei einer Niere (F.K.) stieg der arterielle Druck schon zu Beginn der Perfusion über den Autoregulationsbereich an (Tab. 1, Abb. 9), obwohl sie lediglich einen Flow von 95 bis 117 ml/min aufwies.

Der größte Teil der Nieren ließ während der Perfusion nur geringe Druckschwankungen innerhalb des autoregulativen Bereiches erkennen (Tab. 1).

n =22	Tumorgröße [cm]	Flow [ml/min]
G.B.	5 x 5 x 5	77,4
A.S.	6 x 6 x 10	195,3
G.Z.	8 x 3 x 4	348,0
P.W.	5 x 5 x 5	250,8
K.T.	6 x 6 x 6,5	175,6
A.K.	8,5 x 6,5 x 6	359,6
W.B.	6 x 4 x 5	79,6
A.F.	9 x 7 x 6	271,1
R.S.	8 x 7,5 x 9,5	425,0
M.K.	3 x 3 x 4	117,0
A.K.	6,5 x 6,5 x 6,5	166,9
F.M.	3 x 3 x 2,2	161,0
P.W.	3,5 x 3,5 x 4	271,8
E.S.	4,5 x 4,5 x 4,5	282,0
F.K.	13 x 8 x 5	101,8
H.I.	8 x 8 x 8	251,8
A.G.	9 x 9 x 9	305,8
M.E.	6 x 7 x 10	321,0
S.S.	3 x 5 x 5	425,0
L.D.	9 x 9 x 9	307,3
A.L.	11 x 9 x 8	335,7
T.B.	6,5 x 6,5 x 6,5	376,8

Tab. 3: Perfluationsfluß (Mittelwerte) und Tumorgröße bei 22 extracorporalen Perfusionen menschlicher Tumornieren

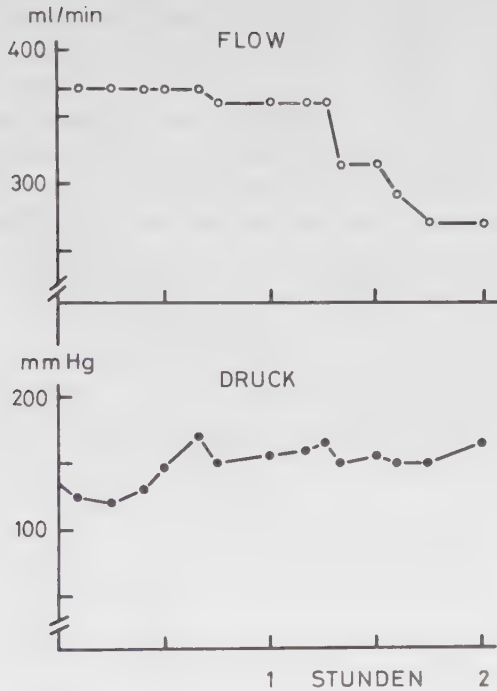


Abb. 10: Druck/Fluß-Beziehung während einer 2-stündigen Perfusion bei konstantem arteriellen Druck

Die Abb. 10 zeigt den Druckverlauf und die dazugehörige Durchflußrate eines Versuches während einer 2-stündigen Perfusion. Wir versuchten, jeden Druckanstieg (nach 40', 80' und 90') durch Reduzieren der Durchflußrate wieder zu senken, um den arteriellen Mitteldruck bei diesem Patienten (A.K.) lag der praeoperativ gemessene Blutdruck bei 160/90 mmHg konstant zu halten. Dadurch sank jedoch der Perfusionsfluß unter 300 ml/min. Die Ergebnisse eines Versuches bei konstant gehaltenem Perfusionsvolumen (348 ml/min) während einer 2-stündigen Perfusion zeigt die Abb. 11.

Hier, wie auch bei weiteren vier Versuchen (Tab. 1), kam es gegen Ende der Perfusion zu einem erheblichen Druckanstieg, den wir jedoch, um einen ausreichenden Flow zu gewährleisten, nicht reduzierten.

Wir führten Versuche mit und ohne Haemodilution des Perfusates durch. Die Druckwerte überstiegen bei nicht-dilutiertem Perfusat gegen Perfusionsende die Durchschnittswerte des Versuches um bis zu 30%, bei dilutiertem Perfusat nur bis zu 18%. Bei letzteren Versuchen wurde eine Verdoppelung der Perfusionszeit von zwei auf vier Stunden vorgenommen, die ohne Einfluß auf das Druck- oder Flußverhalten der Tumornieren blieb.

Es war uns nicht möglich, die Durchflußrate pro Gewichtseinheit zu ermitteln, da bei der Nephrektomie die Tumorniere en bloc samt perirenalem Fettgewebe und häufig sogar der Nebenniere ent-

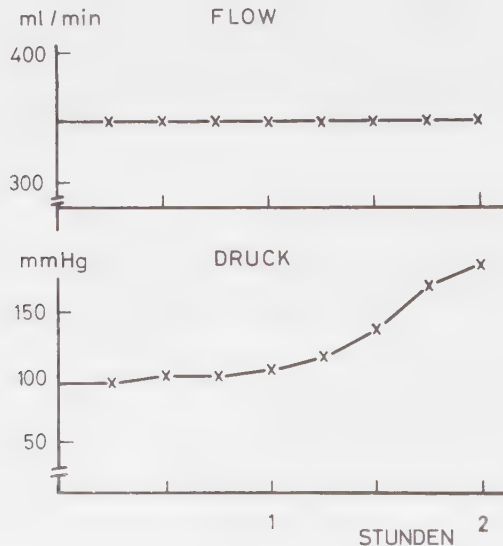


Abb. 11: Druckanstieg während einer 2-stündigen Perfusion bei konstantem Perfusionsvolumen

fernt wurde und das Freipräparieren dieser Gewebe zur Gewichtsbestimmung der isolierten Niere, die Ischaemiezeit erheblich verlängert hätte.

Während eines Vorversuches bemerkten wir bei konstantem Durchflußvolumen eine Druckerhöhung nach kurzfristiger Veränderung der Blutgaswerte (Abb. 12). Dabei lag der pH-Wert des Perfusates unter 7,0 und der P_{O_2} sank auf Werte unter 80 mmHg ab. Die Oxydation des Perfusates erfolgte bis zu diesem Versuchszeitpunkt mit 2 l O_2 /min. Erst ein Sauerstoffangebot von 6 l O_2 /min konnte dann - auch bei allen folgenden Versuchen - zufriedenstellende Blutgaswerte aufrecht erhalten.

Nach Normalisierung der Blutgaswerte sank der arterielle Druck wieder ab (Abb. 12).

Das renale Druckverhalten war unabhängig von der Dauer der vorausgegangenen Ischaemiezeit (Tab. 1 und 4).

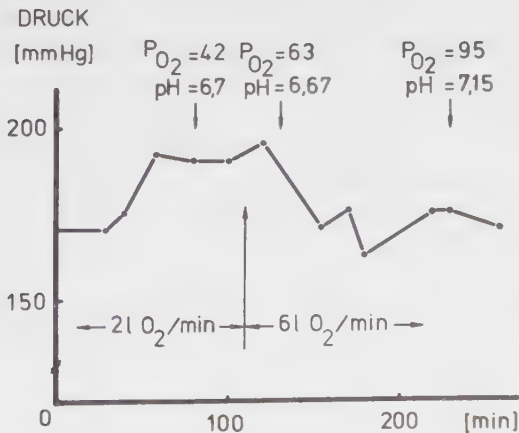


Abb. 12: Anstieg des arteriellen Druckes bei konstantem Perfusionsvolumen nach Veränderung der Blutgaswerte während einer 5-stündigen Perfusion

Die Perfusionen wurden bei vorbestrahlten und bei nicht-vorbestrahlten Tumornieren durchgeführt. Wir konnten keine Abhängigkeit des Perfusionsdruckes oder Durchflußvolumens von der Vorbestrahlung feststellen (Tab. 2). Bei der bei unseren Patienten angewandten Kurzvorbestrahlung innerhalb von 48 Stunden ist eine haemodynamisch wirksame Schrumpfung der Gefäße mit einem daraus resultierenden Druckanstieg nicht zu erwarten. Eher wäre eine strahlenbedingte entzündliche Hyperaemie denkbar, die sich jedoch bei unseren Versuchen haemodynamisch nicht bemerkbar machte.

3.3. Urinproduktion während der Perfusion

Eine quantitative Messung der Harnproduktion während der Perfusion war für die Überprüfung der Zirkulationsverhältnisse des Organs bedeutsam.

Eine qualitative Harnuntersuchung wird durch die ischaemische, vorwiegend tubuläre Schädigung beeinflusst (RAMARAJU, 1969). Dazu kommt, daß das funktionsfähige Parenchym durch den Karzinombefall in unterschiedlichem Ausmaß reduziert war, so daß die Ergebnisse nur unter Vorbehalt zu interpretieren sind.

Die Ischaemiezeiten lagen zwischen 4 und 21,3 Minuten (Tab. 1, 2 und 4). Bei einem Versuch kam aus operationstechnischen Gründen eine 52-minütige Ischaemie zustande.

Nach dieser Zeit kam eine Harnproduktion nicht mehr in Gang. Dieses Verhalten entspricht klinischen und tierexperimentellen Beobachtungen.

Das Stagnieren der Harnproduktion bei zwei anderen Tumornieren war auf den niedrigen arteriellen Druck trotz hoher Durchflußrate zurückzuführen (Tab. 5).

Insgesamt 4 der 22 perfundierten Nieren produzierten keinen Urin, bei allen anderen setzte die Diurese etwa 15 bis 20 Minuten nach Perfusionsbeginn wieder ein. Nach einer einstündigen Perfusionszeit lag die Harnausscheidung bei Werten zwischen 0,136 ml/min und 13,2 ml/min (Tab. 4).

Bei den ersten 9 der insgesamt 18 Versuche mit Harnausscheidung (Tab. 4) wurde der Urin der gesamten Perfusionszeit gesammelt,

n =	ISCHÄMIE (min)	ARTERIELLER DRUCK (mmHg)		FLOW (ml / min)		HARNAUSSCHIED. (ml / min)		TUMORGR. Ø cm	HK (%) bei Perfus.- beginn
		Schwankungs- bereich	nach 1 h Perfusion	Schwankungs- bereich	nach 1 h Perfusion	nach 1 h Perfusion	Perfusion		
G. B.	7, 3	155 - 165	165	73 - 84	84	1, 77		5 Ø	--
A. S.	10, 5	105 - 130	120	150 - 205	205	5, 0		6x6x10	--
G. Z.	11, 8	85 - 185	100	348	348	2, 16		8x3x4	43
P. W.	13, 2	85 - 200	135	172 - 337	337	5, 83		5 Ø	38
K. T.	20, 3	150 - 155	150	161 - 194	161	0, 67		6x6x6, 5	39
A. K.	9, 1	110 - 170	170	227 - 370	370	6, 7		8, 5x6, 5	31
W. B.	13, 8	200	200	51 - 106	73	2, 66		6x4x5	42
A. F.	11, 1	60 - 142	115	95 - 381	365	3, 66		9x7x6	30
R. S.	18, 3	55 - 60	55	425	425	0, 136		8x7, 5x9, 5	38
M. K.	21, 3	130 - 185	160	95 - 139	139	3, 2		3x3x4	29
A. K.	10, 8	105 - 170	160	115 - 205	205	10, 8		6, 5 Ø	22
F. M.	9, 1	165 - 200	190	161	161	8, 5		3x3x2, 2	28
P. W.	8, 3	150 - 200	185	205 - 282	282	13, 2		3, 5x3, 5x4	26
E. S.	4, 0	160 - 270	160	282	282	5, 8		4, 5 Ø	39
F. K.	11, 0	230 - 300	300	95 - 117	117	2, 0		13x8x5	27
H. I.	12, 7	150 - 170	170	205 - 260	249	0, 8		8 Ø	14
A. G.	16, 7	150 - 170	165	315	315	2, 2		9 Ø	16
M. E.	8, 2	120 - 160	120	293 - 403	304	3, 4		6x7x10	23

Tab. 4: Versuchsbedingungen (Ischaemiezeit, arterieller Druck, Durchflußrate, Tumordurchmesser und Hämatokrit) bei 18 Versuchen mit Harnausscheidung (2-4-stündige Perfusion)

n =	ISCHAEMIE (min)	ARTERIELLER DRUCK (mm Hg) Schwankungs- bereich nach 1 h Perfusion	FLOW (ml / min) Schwankungs- bereich nach 1 h Perfusion	TUMORGR. (cm)	HK (%) bei Perfus. beginn
S. S.	18,0	40 - 52	425	3 + 5 $\varnothing$	44
L. D.	8,5	65 - 90	238 - 315	9 $\varnothing$	34
A. L.	52,2 (!)	85 - 120	271 - 348	11 x 9 x 8	31
T. B.	11,5	85 - 190	348 - 414	6,5 $\varnothing$	14

Tab. 5: Versuchsbedingungen bei 4 Versuchen ohne Harnausscheidung
(2-4-stündige Perfusion)

während der restlichen 9 Versuche mit Harnausscheidung wurde der Urin refundiert, um einen Verlust radioaktiv markierten Thymidins und dessen Abbauprodukte zu vermeiden.

Die Harnausscheidung war abhängig von der Höhe des Perfusionsdruckes, nicht aber des Perfusionsflusses. Je höher der Perfusionsdruck anstieg, um so höher war auch die Harnausscheidung (Abb. 9).

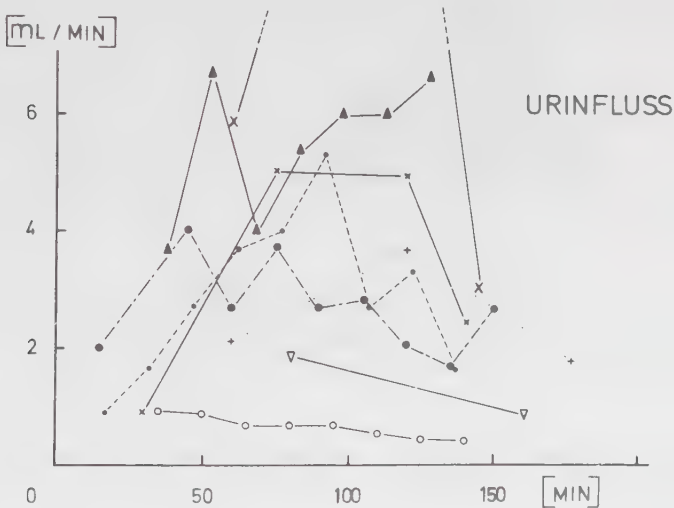


Abb. 13: Harnausscheidung bei 8 Versuchen ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat
(x----x: Gipfelwert = 16 ml/min nach 80 Minuten)

Bei den ersten 9 Versuchen stieg nach Perfusionsbeginn die Urinausscheidung zunächst an, war dann jedoch in den meisten Fällen wieder rückläufig (Abb. 13), bedingt durch eine Perfusateindickung, da die Urinverluste des Perfusates nicht von uns ersetzt wurden.

Während der weiteren Versuche, bei denen wir den Urin nach quantitativer und qualitativer Messung refundierten, konnten größere Schwankungen der Harnausscheidung vermieden werden (Abb. 14).

Ein Vergleich der Abb. 13 und 14 zeigt, daß die Urinausscheidung bei den Versuchen mit Rückgabe des Urins in das Perfusat erhöht ist.

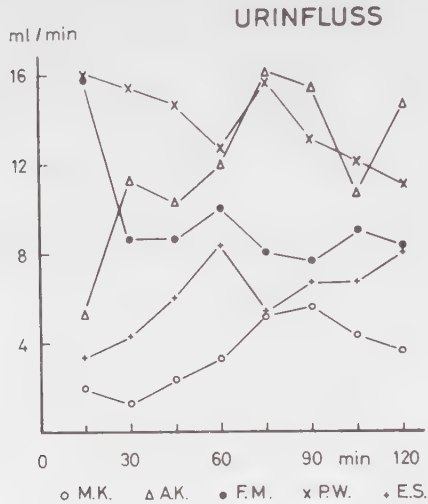


Abb. 14: Harnausscheidung bei 5 Versuchen mit Rückgabe des Urins in das Perfusat

Die gesteigerte Harnausscheidung ist auch durch eine Haemodilution des Perfusates bedingt, da wir bei den Versuchen, bei denen wir den Urin refundierten, das Blut zur Verbesserung der Fließeigenschaften mit 6 %iger Dextran-Lösung¹⁾ verdünnten (Tab. 6).

¹⁾ Macrodex^R 6% mit physiologischer Elektrolytlösung
KNOLL AG, Ludwigshafen

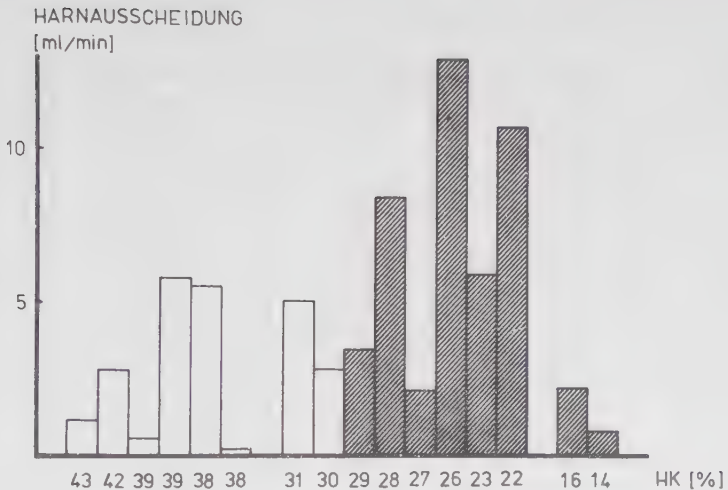


Abb. 15: Harnausscheidung bei wechselndem Haematokrit des Perfusates (schraffiert: Urin refundiert / Haemodilution des Perfusates)

Der Haematokrit des Perfusates schwankte zwischen 14% und 45%. Die größte Harnausscheidung erhielten wir bei einem Hk unter 30% mit Durchschnittswerten zwischen 2,15 und 13,0 ml/min/Versuch (Abb. 15, Tab. 4 und 6).

Bei einem Hk von 14% und 16% sank die Harnausscheidung auf 0,8 und 2,2 ml/min ab, bei einem Hk über 30% war die Ausscheidung ebenfalls erniedrigt, sie lag zwischen 0,136 und 5,83 ml/min.

Wir konnten bei 14 Versuchen eine Abhängigkeit der Urinproduktion von der Ischaemiezeit feststellen (Tab. 6 und 7). Bei einer Ischaemiedauer von mehr als 15 Minuten war die Ausscheidung erniedrigt. Die Ausscheidung sank ebenfalls bei einer Verlängerung der Perfusionszeit (Tab. 8). Bei diesen Versuchen wurde der Urin refundiert, so daß eine Perfusateindickung als Grund für den Rückgang der Harnausscheidung nicht in Betracht kommt.

Die Vorbestrahlung blieb während der Perfusion der Tumornieren ohne Einfluß auf die Höhe der Harnausscheidung (Tab. 6).

n =	V.	Ischaemie	Perf. Zeit	Harnausscheid.	Ref.	Dil.	Hk
18		[min]	[min]	[ml/min]			[%]
G.B.	+	7,3	160	1,31			-
A.S.	+	10,5	140	3,68			-
G.Z.	+	11,8	150	2,54			43
P.W.	+	13,2	160	5,58			38
K.T.		20,3	140	0,65			39
A.K.	+	9,1	140	5,10			31
W.B.		13,8	150	2,82			42
A.F.		11,1	120	2,89			30
R.S.	+	18,3	130	0,136			38
M.K.	+	21,3	140	3,50	+	+	29
A.K.	+	10,8	140	10,82	+	+	22
F.M.		9,1	135	8,48	+	+	28
P.W.		8,3	135	13,03	+	+	26
E.S.	+	4,0	120	5,82	+		39
F.K.		11,0	265	2,15	+	+	27
H.I.		12,7	260	0,82	+	+	14
A.G.	+	16,7	270	2,22	+	+	16
M.E.		8,2	120	5,92	+	+	23

Tab. 6: Vorbestrahlung (V.), Ischaemie, Perfusionszeit, Harnausscheidung und Haematokrit des Perfusates bei 18 Versuchen mit und ohne Refusion des Urins (Ref.) und Haemodilution des Perfusates (Dil.)

ISCHAEMIE (min)	n =	HARNPRODUKTION DER PERFUNDIERTEN NIERE				
		(ml / min)	Na ⁺ (mVal/l)	K ⁺ (mVal/l)	Kreat. (mg%)	Osm. (mosm/l)
< 10'	6	1,77 - 13,2	131 - 173	9,9 - 35	2,52 - 7,36	230 - 325
10' - 15'	6	2,16 - 10,8	127 - 220	11 - 44	3,45 - 12,75	291 - 310
> 15'	2	0,67 - 3,2	133 - 176	22 - 31	2,78 - 7,0	---

Tab. 7: Harnausscheidung bei 14 Versuchen während einer 2-stündigen Perfusion

ISCHAEMIE (min)	n =	HARNPRODUKTION DER PERFUNDIERTEN NIERE				
		(ml / min)	Na ⁺ (mVal/l)	K ⁺ (mVal/l)	Kreat. (mg%)	Osm. (mosm/l)
11 - 16,7'	3	0,83 - 2,3	162 - 170	19 - 21	1,75 - 2,48	316 - 329

Tab. 8: Harnausscheidung bei 3 Versuchen während einer 4-stündigen Perfusion

Eine Zusammenfassung der Laborwerte findet sich in Tab. 7 und 8. Im Urin der perfundierten Tumornieren fand sich häufig eine hohe Natrium- und erniedrigte Kaliumausscheidung. Eine Abhängigkeit der Natriumausscheidung von der produzierten Urinmenge war jedoch nicht festzustellen. Auch die Dauer der Ischaemie hatte keinen Einfluß auf die hohe Natrium- oder erniedrigte Kaliumausscheidung (Tab. 7 und 8). Der Natrium/Kalium-Quotient war fast stets erhöht.

Während der Versuche, bei denen der Urin refundiert wurde, waren die Elektrolytschwankungen nicht mehr so ausgeprägt. Die Abb. 16 zeigt an zwei Versuchsbeispielen das Ausscheidungsverhalten der Nieren bei Perfusionen mit und ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat: wurde der Urin refundiert, war die erhöhte Natriumausscheidung verringert und die erniedrigte Kaliumausscheidung geringfügig angestiegen (Tab. 9).

Die Osmolalität lag bei Werten um 300 mOsm/l oder zum Teil sogar darunter (Tab. 7 und 8). Diese Werte entsprechen dem Befund einer Schockniere.

Bei unseren Versuchen fanden wir häufig erhöhte Natrium- und Kaliumwerte des Konservenblutes, Ergebnisse, die auch von anderen Autoren bestätigt werden (BUBE und SEHRBUNDT, 1972) und die bei der Beurteilung der Elektrolytwerte des Urins berücksichtigt werden müssen.

	Na ⁺ [mval/l]		K ⁺ [mval/l]	
	1 h	2 h	1 h	2 h
	Urin nicht refundiert			
G.B.	- *)	169	- *)	- *)
A.S.	- *)	152	- *)	1,7
G.Z.	141	127	12	11
P.W.	162	160	18,5	11
K.T.	176	157	27	24
A.K.	160	164	19,5	9,5
W.B.	200	164	28	25,5
A.F.	143	149	14,8	13,5
R.S.	-	166	-	9
Urin refundiert				
M.K.	142	139	31	27
A.K.	130	138	22,5	19,35
F.M.	148	136	30	20,55
P.W.	148	140	21,3	17,85
E.S.	161	162	19,3	19,5
F.K.	170	162	20	19
M.E.	152	162	13,5	7,35

Tab. 9: Elektrolytausscheidung der Tumornieren nach 1 und 2 Stunden bei Perfusionen mit und ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat

*) Wert nicht bestimmt

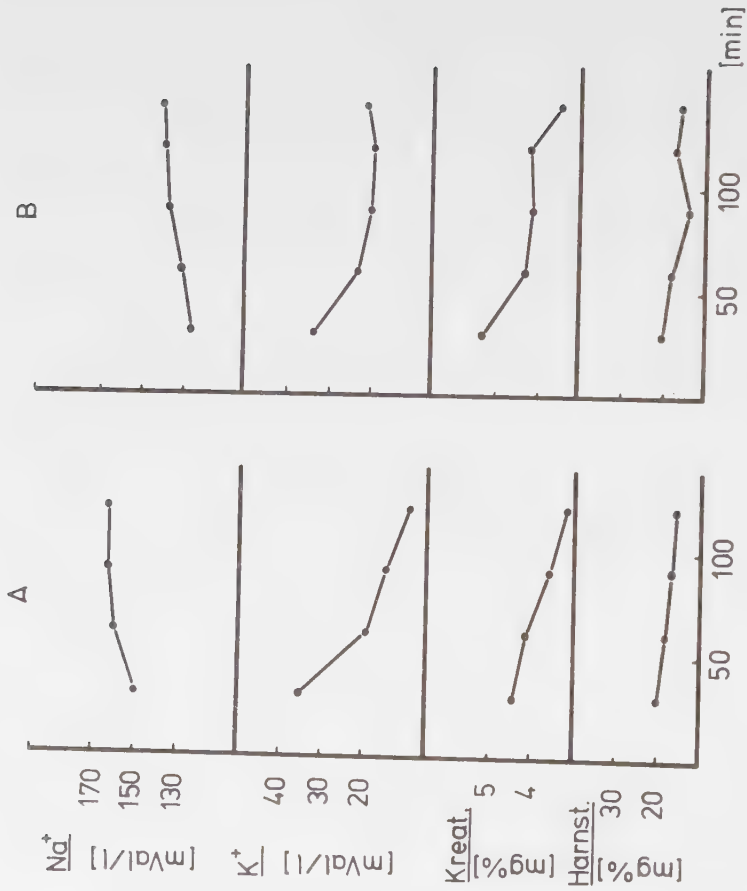


Abb. 16: Elektrolytausscheidung bei einer Perfusion mit (B) und ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat (A)

3.4. Perfusatzusammensetzung

3.4.1. Haemoglobin und Haematokrit

Die Perfusionen wurden mit gruppengleichem Blut unter Berücksichtigung des Rh-Faktors und der Untergruppen ausgeführt. Haemoglobinwerte und Haematokrit wurden bei Perfusionsbeginn und im Verlauf der Perfusion bestimmt.

Während der ersten 12 Versuche, bei denen wir weder den Urin re-fundierten noch eine Haemodilution des Perfusates vornahmen, lag der Haematokrit bei Perfusionsbeginn stets zwischen 30% und 44% (Tab. 4 und 10). Bei den folgenden Versuchen wurde er durch Haemodilution des Perfusates mit 6 %-iger Dextranlösung auf Werte um oder unter 30% gesenkt. Damit sollte eine Verbesserung der Fließeigenschaften erzielt werden, da die Erythrocyten bei einer reinen Blutperfusion dem "sludging"-Effekt unterliegen (LONG et al., 1962; SWANK et al., 1963; HUMPHRIES et al., 1974). Neben den durch intravaskuläre Aggregationen hervorgerufenen können durch die Haemodilution auch serotonin-induzierte Druckanstiege vermieden werden (WILSON et al., 1969).

Bei den Versuchen mit Rückgabe des Urins und Haemodilution des Perfusates kam es während der Perfusion fast stets zu einem Absinken des Haemoglobinwertes und des Haematokrit (Tab. 10). Im Urin fand sich freies Haemoglobin. Während eines Versuches ohne Harnausscheidung (T.B.) blieben Hb- und HK-Wert konstant.

3.4.2. Harnstoff und Kreatinin

Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen des Perfusates dienten als Parameter für das Verhalten der Nierenfunktion. Ihre Veränderungen während der Perfusion zeigt die Tab. 10.

Bei fünfzehn Nieren bemerkten wir bis zum Versuchsende einen Anstieg der Kreatinin-Werte. Er betrug bei den Perfusionen ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat im Durchschnitt 0,5 mg%, bei den Versuchen mit Rückgabe des Urins und Haemodilution im Durchschnitt 0,915 mg%.

	Na ⁺ (mVal/l)	K ⁺ (mVal/l)	Kreat. (mg%)	Harnst.- N (mg%)	Glucose (mg%)	Hb (g%)	Hk (%)	Perf.zeit (min)
	A	E	A	E	A	E	A	E
Urin nicht refundiert								
G.B.	-	169	-	2,22	-	-	-	160
A.S.	-	152	-	0,69	-	-	-	140
G.Z.	-	168	-	2,02	-	34	-	150
P.W.	-	176	-	1,72	-	290	43	50
S.S.	147	176	15,4	1,69	17	272	109	38
K.T.	150	172	10,5	1,49	12	200	110	40
A.K.	180	173	14,7	1,85	18	11,88	44	33
W.B.	158	200	24,0	1,64	20	11,34	39	31
L.D.	138	138	30,5	1,57	20	11,52	31	44
A.F.	179	188	8,9	1,82	15	11,52	42	41
A.L.	172	164	18,0	1,46	15	10,62	34	25
R.S.	146	170	11,5	1,62	17	9,54	30	40
				1,02	10,26	14,58	31	23
				3,05	171	7,56	38	29
					233	9,72		130
Urin refundiert / Haemodilution								
M.K.	137	158	24,5	17,5	17	17	29	20
A.K.	132	156	27,0	15,0	14	13	22	23
F.M.	164	164	16,35	16,35	16	22	28	29
P.W.	141	169	18,6	10,2	14	13	26	25
E.S.	135	157	22,2	20,7	17	19	39	29
F.K.	132	160	31,0	17,5	18	17	27	14
H.J.	180	162	3,75	4,7	7	13	27	14
A.G.	167	165	6,2	6,1	14	15	11	160
T.B.	176	174	9,0	11,85	10	12	16	170
M.E.	181	181	4,15	4,2	5,5	8,6	14	160
					164	40	23	18

Tab. 10: Perfusatzusammensetzung bei 22 Versuchen (A = Anfang; E = Ende)

Die Harnstoff-N -Konzentrationen des Perfusates zeigten sowohl bei Perfusionen mit als auch ohne Refusion des Urins und Haemodilution des Perfusates kein unterschiedliches Bild: während sich bei einigen Versuchen ein Anstieg des Harnstoff-N zeigte, bemerkten wir bei anderen einen leichten Abfall oder gleichbleibende Werte (Tab. 10).

3.4.3. Elektrolyte

Nach einer warmen Ischaemiezeit kann die Kationenzusammensetzung des Perfusates gestört sein, wenn der Zellmetabolismus beeinträchtigt oder die Zellmembran beschädigt ist (KEELER, 1968). Der zelluläre K^+ -Austritt führt dann zu einem K^+ -Anstieg im Perfusat.

Bei der Mehrzahl der Perfusionen kam es jedoch während der Versuche zu einem Natrium-Anstieg und einem Kalium-Abfall im Perfusat (Tab. 10 und Abb. 17).

Die mittlere Natrium-Konzentration betrug bei den Versuchen ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat bei Perfusionsbeginn 160 mval/l und stieg gegen Ende der Perfusion auf 172,6 mval/l an, bei den Versuchen mit Rückgabe des Urins und Haemodilution des Perfusates erfolgte der Anstieg von 154,5 mval/l auf 164,6 mval/l.

Die mittlere Kalium-Konzentration fiel bei den Perfusionen ohne Rückgabe des Urins von 16,7 mval/l auf 12,1 mval/l, bei den Versuchen mit Rückgabe des Urins und Haemodilution von 16,3 mval/l auf 12,4 mval/l.

Die Elektrolytkonzentrationen beider Gruppen unterscheiden sich im Verlauf der Perfusion nur unwesentlich (Abb. 17). Bei der Beurteilung der Elektrolytwerte sind die bei Perfusionsbeginn erhöhten Natrium- und Kaliumwerte des Konservenblutes, wie sie auch schon von anderen Autoren gefunden wurden (BUBE und SEHRBUNDT, 1972), zu berücksichtigen.

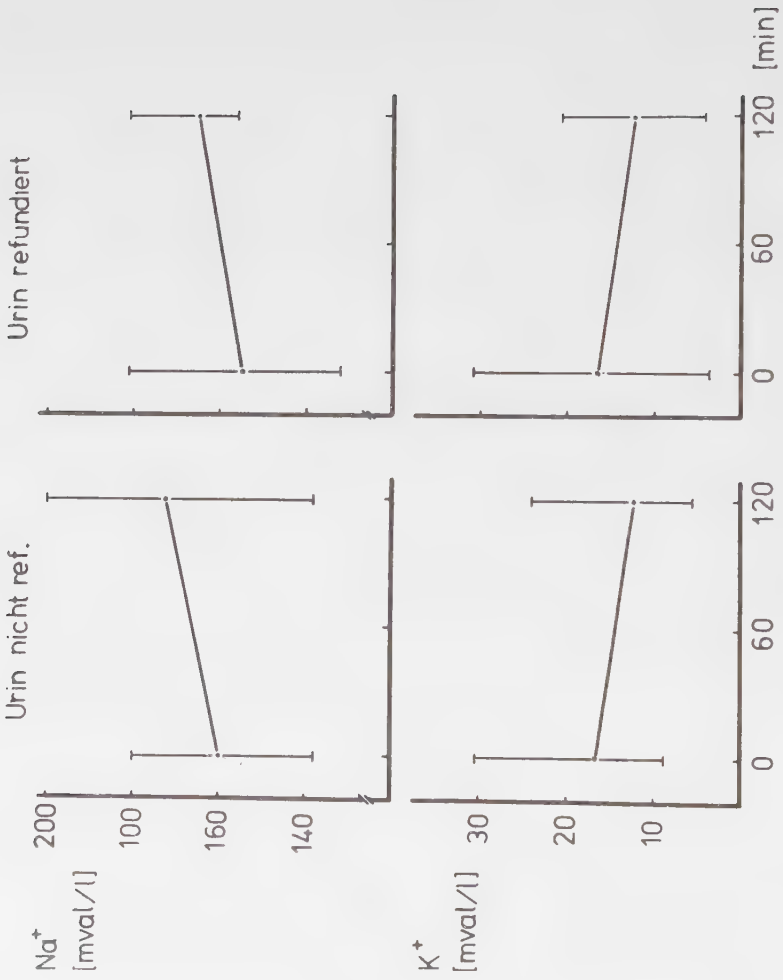


Abb. 17: Elektrolytveränderungen des Perfusates bei 22 Versuchen mit und ohne Rückgabe des Urins

3.4.4. Glucose

Auffallend war ein Verlust an Perfusatglucose. Während der Perfusionen fielen die Blutzuckerkonzentrationen von 212 mg% auf 107 mg% (Mittelwerte) bei Versuchen ohne Refusion des Urins ab. Bei Perfusionen mit Refusion des Urins und Haemodilution des Perfusates sanken die Glucosewerte von 181 mg% auf 96 mg% (Tab. 10 und Abb. 18A). Die Perfusionsdauer betrug bei diesen Versuchen zwei Stunden. Nach einer Verdoppelung der Perfusionszeit sanken die Blutzuckerkonzentrationen stärker ab, im Durchschnitt von 118 mg% auf 48 mg% (Abb. 18B).

Den Glucoseverbrauch der Tumornieren zeigt die Tab. 11. Die durch Glucosurie bedingten Verluste der Perfusatglucose wurden bei der Berechnung berücksichtigt.

Die perfundierte Niere baut bei günstigen Perfusionsbedingungen ihre energiereichen Verbindungen wieder auf. Diese zum Aufbau benötigte Energie entzieht das Organ der Plasmaglutose und den Plasmatriglyceriden (HIERHOLZER et al., 1973).

Die erhöhten Blutzuckerkonzentrationen bei Perfusionsbeginn sind auf die bereits erhöhten Glucose-Konzentrationen des Konservenblutes, dem üblicherweise ein ACD-Stabilisator zugesetzt wird, zurückzuführen.

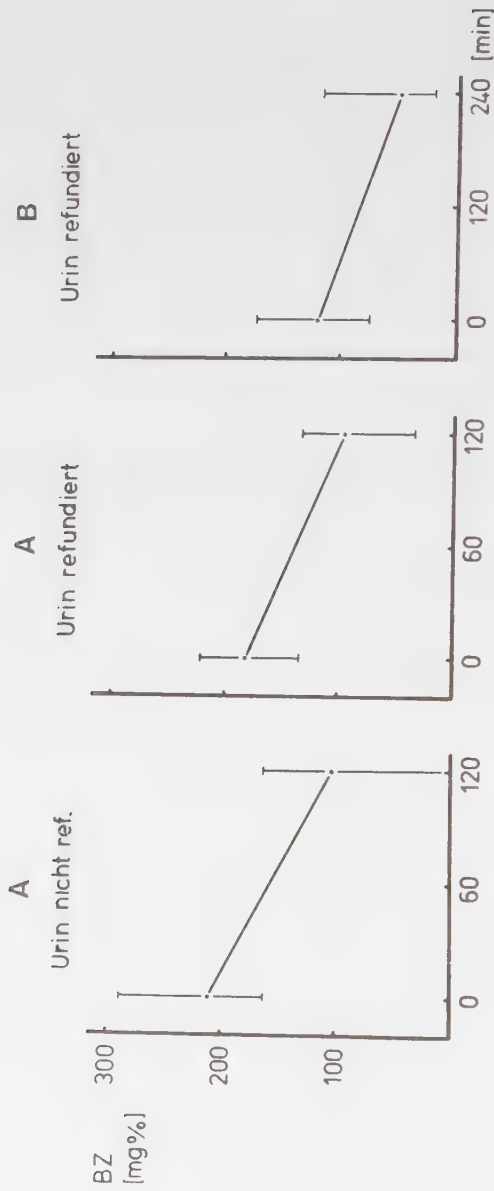


Abb. 18: Blutzuckerkonzentrationen bei zwei- (A) und vierstündigen Perfusionen (B) mit und ohne Rückgabe des Urins in das Perfusat

n = 19	Glucose- verbrauch [mg]	Perf.Zeit [min]
Urin nicht refundiert		
G.Z.	3400	150
P.W.	2512	160
S.S.	1260	160
K.T.	2330	140
A.K.	866	140
W.B.	1360	150
A.F.	894	120
A.L.	290	130
R.S.	1840	130
Urin refundiert		
M.K.	972	140
A.K.	1057	140
F.M.	192	135
P.W.	521	135
E.S.	1062	120
F.K.	1482	265
H.I.	1723	260
A.G.	1503	270
T.B.	287	260
M.E.	623	120

Tab. 11: Glucoseverbrauch der Tumornieren

3.4.5. Gerinnungswerte

Zur Prophylaxe intravasaler Gerinnungsvorgänge wurden dem Perfusat 1000 bis 2000 Einheiten Heparin zugesetzt, obwohl das Konservenblut bereits den ACD-Stabilisator enthielt. Bei Verwendung einer Kombination von Citrat und Heparin kann die Konzentration beider Antikoagulantien niedriger als bei der Verwendung nur eines Präparates gehalten werden (BUBE und SEHR-BUNDT, 1972).

Die Gerinnungswerte wurden vor und während der Perfusion im Labor von Herrn Prof. Dr. R. Marx, I.Med.Klinik der Universität, ermittelt.

Die Thrombinzeit war - als Folge der Heparinisierung - stets erheblich verlängert.

Untersuchungen an Tumorpatienten zeigten eine pathologische intravasale Gerinnungsneigung in den Tumorgefäßen (MARX et al., 1974). Bei den isoliert perfundierten Tumornieren waren die Thrombozytenzahlen bereits zu Beginn der Perfusion erniedrigt.

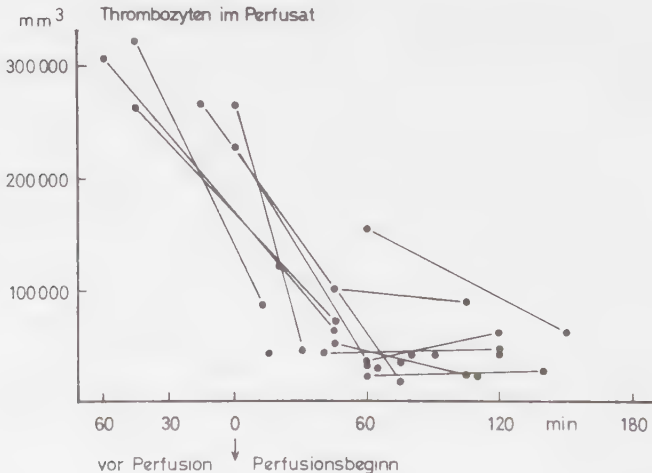


Abb. 19: Thrombozytenwerte des Perfusates in Abhängigkeit von der Perfusionszeit

Als Grund dafür wurde die Verwendung von älterem Konservenblut angesehen. Die niedrigen Thrombozytenzahlen während und am Ende der Perfusionen deuten auf einen Thrombozytenverbrauch in den Gefäßen hin (Abb. 19).

Die Fibrinogenspiegel lagen häufig an der unteren Normgrenze.

Die Prothrombinwerte waren fast stets erniedrigt.

Ein Vergleich der Versuchsbedingungen (z.B. unterschiedliche Flowraten, Druckwerte, Refundierung des Urins) ließ keine gemeinsamen Ursachen erkennen, die die Entstehung der pathologischen Gerinnungswerte beeinflußt haben könnte.

3.5. Sauerstoffversorgung

3.5.1. Sauerstoffversorgung bei Versuchsbeginn

Die Oxygenierung des Perfusates erfolgte mit Hilfe eines Membranoxygenators¹⁾, der durch eine Druckmanschette einem Außen-
druck von 150 mmHg ausgesetzt war.

Vor Perfusionsbeginn wurde der Oxygenator mit einer Heparinlösung durchspült.

Mit 6 l reinem Sauerstoff pro Minute konnten bereits vor Anschluß der Nieren an das Perfusionssystem 100 %-ige Sauerstoffsättigungen erzielt werden. Eine hohe Sauerstoffversorgung des Gewebes ist Voraussetzung für den Einbau des radioaktiv markierten Thymidins, da dieser der Höhe des O_2 -Partialdruckes proportional ist (WRBA, RABES und Mitarbeiter, 1966).

Die O_2 - und CO_2 -Partialdrucke wurden vor und während der Perfusion im arteriellen und venösen Schenkel des Perfusionssystems mit dem Mikroblutgasanalysator nach HARNONCOURT bestimmt.

Die graphische Darstellung, deren Werte nach verschiedenen Perfusionszeiten errechnet wurden, zeigt bei Perfusionsbeginn hohe O_2 -Drucke (Abb. 20).

1) TRAVENOL Laboratories, Inc.

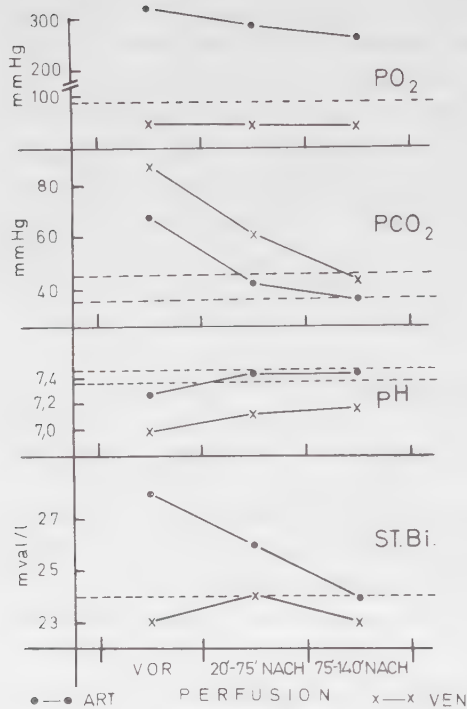


Abb. 20: Blutgasanalysen (Mittelwerte) während der 2- bis 4-stündigen Perfusion der Tumornieren (Normbereich gestrichelt)

Die bei Versuchsbeginn erhöhten CO_2 -Partialdrucke, wie auch die erniedrigten pH-Werte, sind durch die vorausgegangene Ischaemie erklärbar.

Die Bestimmung des Bikarbonates und des freien CO_2 ist von besonderer Bedeutung, da der Bikarbonatgehalt des Perfusates sehr rasch fallen kann, vor allem hervorgerufen durch den Milchsäureanfall im Blut.

Diese Lactatanhäufung führt zu einer Acidose (KREBS, 1974). Aber auch die Freisetzung anderer saurer Valenzen, wie anorga-

nischer Phosphate und Ammoniak, bewirkt im ACD-Konservenblut ebenfalls eine Acidose (VALERIE et al., 1969; BURRI, 1973).

Die metabolische Acidose kann sich auch bei der Perfusion mit Blutersatzmitteln entwickeln (SCHLOSSER und GROTE, 1964). Daher substituierten wir bereits bei Perfusionsbeginn Natriumbikarbonat und versuchten im Verlauf der Perfusion - soweit erforderlich - durch weitere Zugabe von Natriumbikarbonat den für die Niere optimalen pH-Bereich von 7,35 bis 7,45 einzuhalten. Der Bikarbonatspiegel des Perfusates war daher bei den meisten Versuchen zu Beginn der Perfusion erhöht (Abb. 20).

3.5.2. Sauerstoffversorgung während des Versuches

Die Bikarbonatkonzentrationen lagen nach 75 Minuten dann bei fast allen Versuchen im Normbereich von 21 bis 27 mval/l.

Die durch die vorausgegangene Ischaemie erniedrigten pH-Werte stiegen im Durchschnitt an die obere Grenze des physiologischen Bereichs und lagen teilweise sogar darüber, überstiegen jedoch nie den pH 7,6. Extracorporal perfundierte Nieren tolerieren eher eine Verschiebung in den alkalischen Bereich, als eine Acidose (BELZER und Mitarbeiter, 1968; GRUNDMANN und Mitarbeiter, 1973).

Wir versuchten durch günstige Perfusionsbedingungen einen Abtransport der anfallenden Stoffwechselendprodukte zu erreichen. Die vor und während des Perfusionsbeginns erhöhten CO_2 -Partialdrucke sanken innerhalb der ersten Stunde nach Versuchsbeginn auf Werte innerhalb des Normbereichs von 35 bis 45 mmHg, im Durchschnitt auf 43,8 mmHg ab.

Die O_2 -Partialdrucke waren nach dieser Zeit stets unter 300 mmHg abgesunken.

Die graphische Darstellung (Abb. 20) zeigt während der gesamten Versuchsdauer eine hohe arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Da es sich bei unseren Versuchen um Tumornieren handelte, könnte sie durch den hohen O_2 -Verbrauch des Tumors bedingt sein. Darüber hinaus ist aber auch ein erhöhter Sauerstoffverbrauch des gesunden Restparenchyms möglich, da auch extracorporal die bio-

synthetisierenden Prozesse weiterlaufen. Der O_2 -Verbrauch der Niere ist von der Durchblutung und dem Glomerulusfiltrat abhängig (KRAMER und DEETJEN, 1960). Da das Filtratvolumen während der Perfusionen teilweise sehr hoch lag (Tab. 4, 6, 7 und 8; Abb. 13 und 14) ist die erhöhte arteriovenöse Sauerstoffdifferenz z.T. auch darauf zurückzuführen.

3.5.3. Sauerstoffversorgung bei Versuchsende

Durch die Verwendung von reinem Sauerstoff konnten wir bis zum Perfusionsende stets die 100 %-ige Sauerstoffsättigung aufrecht erhalten.

Der O_2 -Partialdruck lag bei 250 mmHg, in drei Fällen sank er unter 80 mmHg, wobei in einem Fall ein Meßfehler des Labors anzunehmen ist.

Der CO_2 -Partialdruck sank am Ende der Versuche durchschnittlich auf 35 mmHg.

Die pH-Werte näherten sich der oberen Grenze des Normbereiches oder lagen gering darüber, der Durchschnittswert zu diesem Versuchszeitpunkt betrug 7,48.

Die Bikarbonatkonzentrationen sanken auf 24,5 mval/l (Mittelwert) ab.

3.6. Veränderungen der Radioaktivität in Perfusat und Urin während der Perfusion

Nach der Perfusion sollte in gesonderten Untersuchungen (CARL, 1976) festgestellt werden, ob nach einer Ischaemiezeit Tumorzellen weiter DNS synthetisieren und ob weiterhin Zellen in die S-Phase des Zellzyklus eintreten.

Dieser Nachweis erfolgt mit radioaktiv markiertem Thymidin. Bei 12 der insgesamt 22 Versuche wurde der Urin nicht refundiert. Es war daher zu erwarten, daß während der Perfusion - durch die Urinverluste bedingt - das Angebot an tritiiertem Nukleosid, welches rasch glomerulär filtriert wird, verringert wird. Zur Überprüfung wurde die Radioaktivität von Perfusat und Urin im Verlauf der Perfusion mehrfach durch das Flüssigkeitsszintilla-

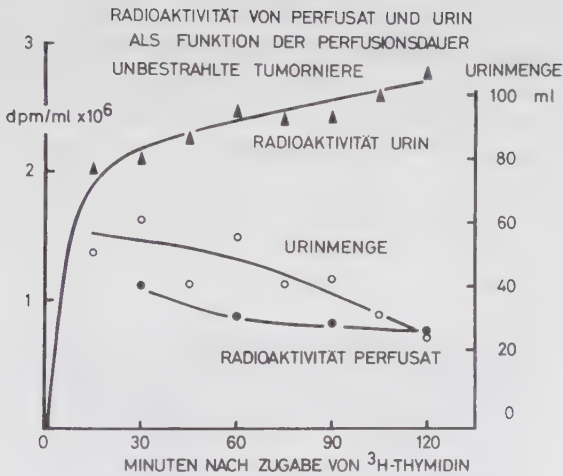


Abb. 21: Radioaktivität von Perfusat und Urin (Zahl der Zerfälle pro Minute und ml) und Harnausscheidung

tionsverfahren gemessen.

Die graphische Darstellung eines Versuchsbeispiels (Abb. 21) zeigt die Zahl der Zerfälle pro Minute und ml während einer 2-stündigen Perfusion. Dabei nimmt die Radioaktivität des Urins bis zum Perfusionsende zu, die Harnausscheidung war während dieses Versuches leicht rückläufig. Die Messung der Radioaktivität des Perfusates ergab einen geringgradigen Rückgang.

Bei 17 Versuchen wurden die Nierentumoren für 2 Stunden mit ^3H -Thymidin perfundiert, bei 4 Versuchen betrug die Perfusionsdauer 4 Stunden. Die applizierte Thymidinmenge war dabei in allen Fällen gleich hoch (2 mCi; ^3H -TdR-spezifische Aktivität 5 Ci/mMol). Bei einem Versuch wurde eine Doppelmarkierung mit zwei verschiedenen Nukleosiden vorgenommen (Abb. 6). Die Zahl der Zerfälle pro Volumeneinheit variierte bei den einzelnen Versuchen bei gleicher Thymidinzugabe wegen der unterschiedlichen

Perfusatvolumina.

Bei der Messung der Radioaktivität mit dem Flüssigkeitsszintillationsverfahren ist zu beachten, daß die Aktivität nicht nur vom ^3H -Thymidin, sondern auch von seinen Abbauprodukten, wie Thymin und Dihydrothymin, Ureidoisobuttersäure und Aminoisobuttersäure herrührt (MARSH und PERRY, 1964).

Während der letzten 10 Versuche, bei denen der Urin refundiert wurde, konnten ^3H -Thymidinverluste des Perfusates vermieden werden.

3.7. Vitalitätsnachweis

3.7.1. Perfusionsverhalten der Nieren

Ziel jeder extracorporalen Organperfusion ist die Erhaltung der Vitalität. Der exakteste Nachweis einer erfolgreichen Nierenperfusion wäre ein funktionstüchtiges reimplantiertes Organ, kontrolliert durch eine kontralaterale Nephrektomie.

Neben diesem nur im Tierexperiment durchführbaren Vitalitätsnachweis haben sich jedoch andere Kriterien bewährt.

Die Beurteilung der Höhe des Perfusionsdruckes und der Durchflußmenge ist eine Möglichkeit, bereits während der Perfusion eine verlässliche Aussage über die spätere Funktionstüchtigkeit zu erhalten (BELZER et al., 1968; LIEBAU et al., 1971; GRUNDMANN et al., 1972 und 1973; DREIKORN et al., 1973; EIGLER et al., 1974). Avitale Nieren zeigen renale Widerstandsanstiege und verminderte Durchflußraten.

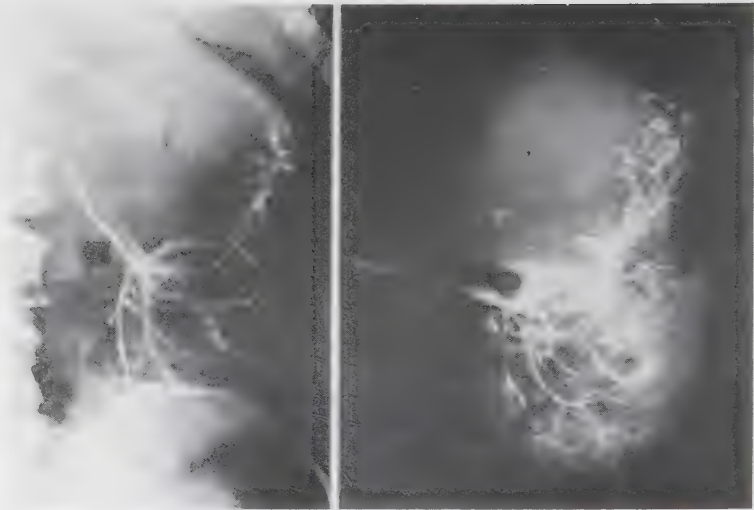
Daher wurde während unserer Versuche nicht nur das Druck- und Flußverhalten kontinuierlich überwacht und als ein Vitalitätskriterium verwandt, sondern auch der pH, da ein pH-Wert unter 7, der während der Perfusion nur durch größere Mengen von Natriumbikarbonat angehoben werden kann, auf eine erhebliche Schädigung der Niere hindeutet (DREIKORN et al., 1973).

3.7.2. Postperfusionelle Angiographie

Auf Grund tierexperimenteller und klinischer Erfahrungen erlaubt das Perfusionsverhalten nicht in allen Fällen eine zuverlässige Aussage bezüglich der Vitalität des perfundierten Organs.



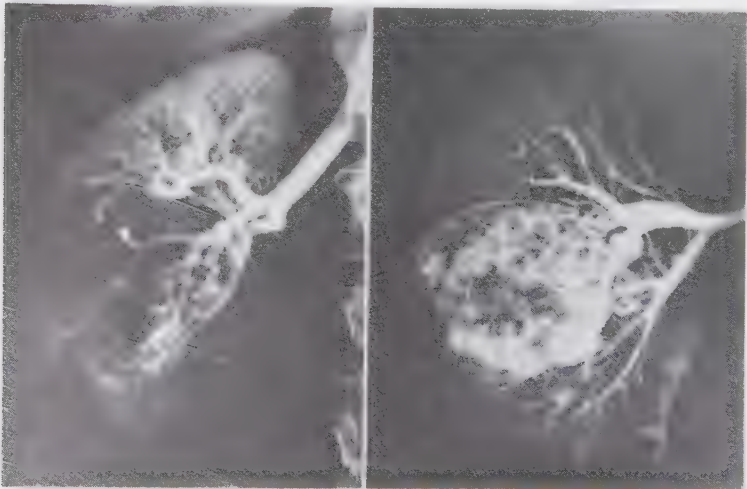
Abb. 22: Postperfusionelle Angiographie einer Tumorniere bei guter Darstellung der Nierengefäßarchitektur



a

b

Abb. 23: a) praeoperative und b) postperfusionelle Angiographie bei großem zentral nekrotischen Nieren-Ca



a

b

Abb. 24: a) praeoperative und b) postperfusionelle Angiographie mit Spastik der gesunden Gefäße bei guter Perfundierbarkeit der Tumorgefäße

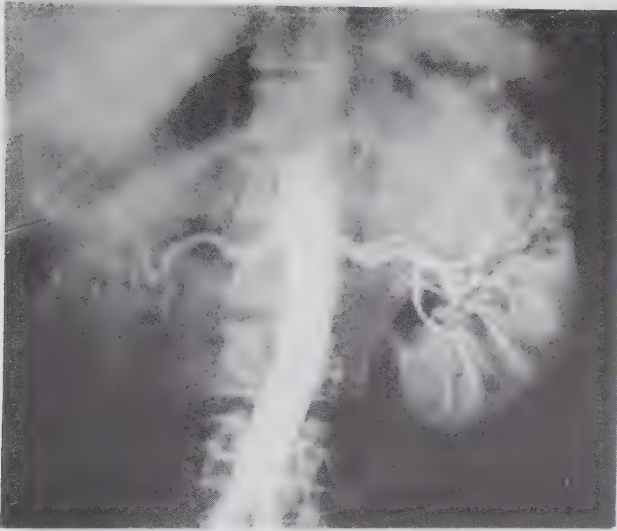


Abb. 25: a) praeoperative Renovasographie einer Tumorniere bei frühzeitiger Aufteilung der Arteria renalis

Die angiographische Untersuchung im Anschluß an die Perfusion ist eine Methode, zweifelhafte Perfusionsergebnisse zu überprüfen (DREIKORN et al., 1973). Dabei sprechen für ein funktionsuntüchtiges Organ vor allem peripher minderdurchblutete Nieren.

Wir prüften sämtliche Nieren nach Beendigung der Perfusion anhand angiographischer Untersuchungen durch Injektion eines hochkonzentrierten Kontrastmittels¹⁾ in die Arteria renalis.

1) CONRAY 60^R, BYK - GULDEN Lomberg GmbH

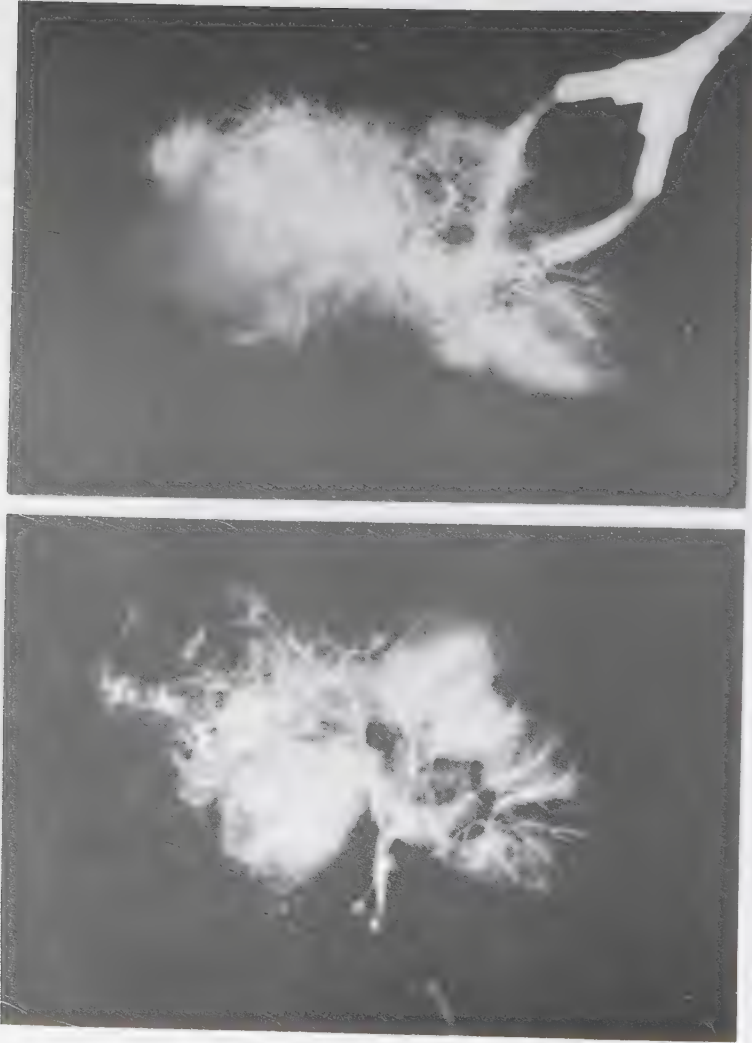


Abb. 25: b) und c) Postperfusionelle Angiographie in 2 Ebenen bei Ver-
wendung eines Y-Stückes (gleiche Tumorniere wie Abb. 25 a)

Dabei stellten wir die Gefäßphase der Renovasographie stets in 2 Ebenen dar und konnten so ermitteln, ob das Gefäßsystem während der Perfusion ausreichend bis in die Peripherie durchgängig war, oder ob ein Vasospasmus vorgelegen hatte. Die Aufnahmen ermöglichten weiterhin den Ausschluß einer ausgedehnten Thrombenbildung.

Die meisten Nieren waren ausreichend bis in die Nierenrinde perfundiert worden (Abb. 22).

Bei einigen Nieren fanden wir jedoch intrarenale Gefäßabbrüche mit Aussparung von Anteilen der Nierenrinde (Abb. 23 und 25 b und c), bei anderen waren Gefäßbezirke vermindert durchströmt, daneben war es zu Thrombosierungen und Gefäßobliterationen gekommen.

Die Abb. 24 zeigt in der postperfusionellen Angiographie eine Spastik der gesunden Gefäße bei guter Perfundierbarkeit des Tumorbezirks.

Bei früher Aufzweigung der Arteria renalis kanülierten wir beide Hauptgefäße mit einem Y-Stück, um die Perfusion aller Gefäßbezirke zu gewährleisten (Abb. 25 a - c).

3.7.3. Histologie

Nach Beendigung der Perfusion wurden die Nieren auch histologisch untersucht. Bei der Beurteilung der durch die Perfusion hervorgerufenen Veränderungen wurden nur tumorferne Parenchymbezirke berücksichtigt, da sich in Tumornähe häufig tumorbedingte degenerative Veränderungen, wie Kompressionserscheinungen, infiltratives Wachstum des Karzinoms oder massive Blutungen fanden.

Einige Tumornieren besaßen in ihren gesunden Anteilen ein noch weitgehend unauffälliges Nierenparenchym.

Bei der überwiegenden Zahl aller Nieren waren die Tubuluslichtungen stellenweise gering erweitert, das Epithel war abgeflacht, bei einigen fanden sich auch in den Glomeruli erweiterte Kapselräume, die zum Teil mit Eiweiß gefüllt waren.

Nur wenige Glomeruli waren von geringen mesangialen Zellprolife-

rationen umgeben oder gelegentlich verödet.

Häufig fanden sich eine Schlingenhyperaemie oder eine allgemeine Hyperaemie des Parenchyms, stellenweise kleine Thromben der Kapillarschlingen.

Nur bei 5 Nieren fanden wir ein ausgeprägtes interstitielles Oedem.

Da das Durchschnittsalter unserer Patienten bei 59 Jahren lag, waren altersbedingte Veränderungen, wie Arterio- und Arteriolo-sklerosen oder Intimafibrosen größerer Gefäße, nicht selten.

3.7.4. Autoradiographie

Wir konnten uns bei der Perfusion von Tumornieren nicht auf eines der im Tierexperiment oder bei Transplantationsnieren üblichen Vitalitätskriterien - die Funktionsprüfung des Transplantats - stützen und die Perfusionsfolgen nicht anhand exakter Clearance-Bestimmungen überprüfen.

Der Erfolg der in unseren Versuchen vor allem beabsichtigten Perfusion des Tumorgewebes mußte an Hand der autoradiographisch ermittelten DNS-Synthese überprüft werden.

Dem Tumorgewebe wurde während der Perfusion radioaktiv markiertes Thymidin zum Einbau angeboten. Dieses Nukleosid ist ein spezifischer Vorläufer der DNS-Synthese.

Der autoradiographische Nachweis des Thymidin-Einbaus in die Zellen stellt somit ein sicheres Kriterium für die erhalten gebliebene DNS-Synthese und damit die Vitalität teilungsfähiger Tumorzellen während der extracorporalen Perfusion dar.

Bei unseren Versuchen konnten mit einer Ausnahme bei allen nicht vorbestrahlten Tumornieren nach 2- und 4-stündiger Perfusionszeit autoradiographisch markierte Zellen nachgewiesen werden (CARL, 1976). Das einzige Karzinom ohne weitere Proliferationsaktivität war einer Ischaemiezeit von 52 Minuten ausgesetzt.

4. DISKUSSION =====

4.1. Temperatur

Erfahrungen über die Perfundierbarkeit von Tumornieren sind bislang kaum gesammelt worden. In einer Mitteilung von PIZA und Mitarbeitern (1969) heißt es, Tumornieren ließen ebenfalls eine normale Perfundierbarkeit erkennen.

Die Ergebnisse der Konservierung von Transplantationsnieren waren nur in geringem Maße verwertbar, da der weitaus größte Teil aller extracorporalen Nierenperfusionen in Hypothermie ausgeführt wird. Die hypotherme Perfusion bietet für die Konservierung den Vorteil der Drosselung sämtlicher Stoffwechselvorgänge des Organs (LEVY, 1959; STEYN et al., 1966; COOPERMAN et al., 1971).

Wegen eines verminderten Sauerstoffverbrauchs in Hypothermie kann die Durchströmung des Organs auf subnormale Werte gesenkt werden. Hinzu kommt, daß fast alle Untersucher bei ihren Versuchen blutfreie Perfusate benutzen.

Für die Tumorperfusion waren hingegen normotherme Verhältnisse erforderlich, da es gerade auf eine Erhaltung der Stoffwechselvorgänge im Karzinom ankam.

In der Literatur wird der Einfluß von Temperaturschwankungen unterschiedlich beurteilt. Einerseits soll die Perfusion bei Raumtemperatur der normothermen Perfusion gleichgestellt werden können (LEVY, 1959) und ein Absinken der Perfusattemperaturen um 10°C keine wesentliche Stoffwechselreduktionen zur Folge haben (VAHLENSIECK et al., 1967), andererseits kommt es jedoch nach den Untersuchungen von MESSMER (1964) bereits dann zu einer Vasokonstriktion der Nierengefäße mit nachfolgendem Druckanstieg, wenn die Nierenoberfläche abkühlt.

Obwohl geringgradige Temperaturschwankungen, z.B. nach Perfusionsbeginn für die Stoffwechselvorgänge daher vernachlässigt werden können, versuchten wir dennoch während der Perfusion, normotherme Perfusattemperaturen streng einzuhalten, um das Ausmaß der Druckanstiege durch Vasokonstriktion möglichst gering zu halten.

ten. Exaktere Temperaturwerte der Nierenrinde könnten bei Verwendung von Temperatursonden erhalten werden.

4.2. Perfusatzusammensetzung

Für die normotherme Perfusion ist die Sauerstoffkapazität erythrocytenfreier Perfusionslösungen ungenügend (VAHLENSIECK et al., 1967). Wir verwendeten für unsere Versuche gruppengleiches Blut, mit dem auch eine optimale Pufferkapazität gewährleistet wird, da in Normothermie der Nierenmetabolismus kaum pH-Schwankungen toleriert (GRUNDMANN et al., 1972).

Bei einer Perfusion mit Blut bewirkt die Pumpenmechanik eine Traumatisierung der festen Blutbestandteile mit einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen, die im Verlauf der Perfusion zu Druckanstiegen führen. Auch die Aggregation roter Blutkörperchen ist an diesen Blutdruckanstiegen beteiligt (BELZER et al., 1964; COUCH et al., 1958; LONG et al., 1962; SWANK et al., 1963).

VETTO und Mitarbeiter (1967) beobachteten bei der Perfusion gesunder Hundenieren, daß 10 Minuten nach Perfusionsbeginn der Plättchenspiegel des Blutes auf 13% bis 38% des Ausgangswertes gesunken war und bis zum Versuchsende dann ein konstantes Niveau einhielt.

SWANK und Mitarbeiter (1963) konnten eine Plättchenaggregation und Aggregation roter Blutkörperchen durch ADP und Serotonin induzieren.

Während der extracorporalen Nierenperfusionen kommt es häufig zweimal zu einem Druckanstieg. Der erste wird durch eine Plättchenaggregation bewirkt und tritt bereits zu Beginn der Perfusion auf. Er kann durch Zwischenschaltung eines Filters in den arteriellen Schenkel des Perfusionssystems verhindert werden (BELZER et al., 1964; VETTO et al., 1967). Der zweite Druckanstieg erfolgt nach 20 bis 40 Minuten und ist durch freigesetztes Serotonin induziert, wobei unklar ist, ob der Druckanstieg durch eine weitere Plättchenaggregation oder den vasokonstriktischen Effekt des Serotonins hervorgerufen wird. Dieser zweite Druckanstieg konnte durch ein Antiserotonin-Präparat verhindert, durch Haemodilution des Perfusates abgeschwächt werden (BELZER

et al., 1964; VETTO et al., 1967; STEVENS et al., 1968; WILSON et al., 1969). Auch COUCH und Mitarbeiter (1958) und STEYN und Mitarbeiter (1966) konnten durch eine Haemodilution ihres Perfusates die arteriellen Druckanstiege abschwächen oder sogar verhindern.

Durch die Haemodilution werden verbesserte Fließeigenschaften erzielt, die Thrombozytenaggregation kann so vermindert und die Serotonin-Ausschüttung reduziert werden.

Je größer die Verdünnung des Perfusates ist, um so geringer machen sich die Druckanstiege bemerkbar (BELZER et al., 1964).

WEXLER und Mitarbeiter (1971) hingegen bemerkten bei der Perfusion mit plättchenreichem Plasma bei Raumtemperatur (21°C - 25°C) keinen Anstieg des Perfusionsdruckes und entdeckten weder Mikrothromben noch Plättchenaggregationen. DRUMMOND und SHEIL (1974) fanden bei vergleichenden Perfusatuntersuchungen keine Druckanstiege mit cryopraecipitiertem Plasma, das mit Erythrocyten angereichert war.

HØIE (1973) führt den steigenden Widerstand nach Perfusionsbeginn auf Thrombinausschüttung und intravaskuläre Koagulation und Fibrinakkumulation zurück, wobei jedoch keine signifikante Aggregation von Plättchen stattfinden soll. Der reduzierte Perfusionsfluß soll nicht durch Embolie, sondern durch die thrombin-induzierte Vasokonstriktion bewirkt werden.

Ein Vergleich des Druckverhaltens der Tumornieren mit den Meßwerten anderer Autoren ist nur beschränkt möglich, da die Druckanstiege unserer Versuche zum Teil von uns selbst verursacht wurden. Bei Perfusionsbeginn steigerten wir den Druck langsam, um Gefäßspasmen durch plötzlichen Dehnungsreiz zu vermeiden.

Dennoch muß der Anstieg des Druckes bei manchen Versuchen auf die Aggregation fester Blutbestandteile zurückgeführt werden. Die Blutgerinnungswerte waren pathologisch verändert, erniedrigte Thrombozytenzahlen wiesen auf einen Verbrauch in den Gefäßen hin. Untersuchungen an Patienten mit Nierentumoren hatten bereits gezeigt, daß es bei einer veränderten Zirkulation mit Praestasen und Stasen und Endothelschäden mit einem erhöhten Angebot

an Thrombokinase zu Drucksteigerungen kommen kann (MARX et al., 1974). Histologisch fanden wir in einigen Fällen kleine Thromben in den Kapillarschlingen, die angiographisch als Gefäßabbrüche imponierten. Die Thrombenbildung war jedoch nicht sehr ausgeprägt. Da die Nieren vor der Angiographie blutfrei gespült wurden, ist es möglich, daß dabei auch Thromben zumindest teilweise mit herausgeschwemmt wurden.

Die wenig einheitlichen Ergebnisse in der Literatur werden durch die unterschiedlichen Versuchsbedingungen ihrer Perfusionen, besonders wegen der unterschiedlichen Perfusionstechnik und Perfusate, erklärlich. Dennoch geht der allgemeine Trend bei der Perfusion weg von der Verwendung von Vollblut. Man bevorzugt zellfreie Perfusate hyperosmolaler intrazellulärer Elektrolytzusammensetzung, die einen zellulären Elektrolyt- und Wasseraustausch vermeiden (HUMPRIES et al., 1974). Dadurch wird eine intrazelluläre und interstitielle Wasseraufnahme, die die Ursache des vaskulären Widerstandes - nicht ein Vasospasmus! - ist, verhindert (SACKS et al., 1974; PETRITSCH et al., 1974; ROETH et al., 1974).

Zellfreie Perfusate bieten daneben noch den Vorteil, daß der traumatisierende Effekt der Pumpe auf die Perfusatbestandteile entfällt. Bei der Perfusion der Tumornieren sprach für eine Traumatisierung der Erythrocyten vor allem eine obligate leichte bis starke Haemolyse des Perfusates, bei einigen Versuchen aber auch eine Haemoglobinurie.

Die Verwendung zellfreier Perfusate ist zumindest bei Langzeitperfusionen vorteilhaft, war jedoch wegen der besonderen Aufgabenstellung der vorliegenden Versuche nicht zu realisieren.

Die Nachteile der Blutperfusion mußten wir daher - soweit möglich - ausgleichen.

Eine intravaskuläre Aggregation kann durch die Anwendung niedermolekularen Dextrans verhindert werden (LONG et al., 1962). Nachdem toxische Einflüsse des Dextrans immer wieder diskutiert wurden, untersuchten FISCHER und Mitarbeiter (1974) dextran-perfundierte Nieren auf ihre histologischen Veränderungen und Vitalität, fanden jedoch die Einwände gegen die Verwendung dieses Perfusates nicht bestätigt.

Bei dem größten Teil der Versuche verdünnten wir daher das Blut mit Dextran, wobei ein Haematokrit von unter 30% angestrebt wurde. Dieser Wert stellt einen optimalen Kompromiß zwischen den Flußeigenschaften und der O_2 -Transportkapazität dar (MESSMER et al., 1973; MESSMER und SUNDER-PLASSMANN, 1974). Nach Haemodilution und einem erniedrigten Hk kommt es wegen der reduzierten Blutviskosität zu steigenden Durchflußraten und einer steigenden Harnproduktion (MESSMER und SUNDER-PLASSMANN, 1974).

Die erhöhten Flowraten heben somit den negativen Effekt der geringeren O_2 -Versorgung des Gewebes infolge des verminderten Hk wieder auf.

Verdünnten wir das Blut mit Dextran-Lösung, so kam es bis zum Versuchsende zu geringeren Druckanstiegen, als bei nicht-haemodilutiertem Perfusat. Einschränkend ist zu bemerken, daß es bei den Versuchen ohne Haemodilution, bedingt durch Urinverluste, zusätzlich zu einer Perfusateindickung gekommen war. Folge der Perfusateindickung ist eine Viskositätszunahme, die an den Druckanstiegen dieser Versuchsgruppe ebenfalls beteiligt gewesen sein könnte.

Entsprechend dem physiologischen Durchflußvolumen der Niere, stellten wir bei unseren Versuchen eine hohe Flowrate ein, obwohl wir eine gute Diurese des Restparenchyms auch bei relativ niedrigen Durchflußraten registrierten. Daher wurden zum Teil unphysiologisch hohe Druckwerte in Kauf genommen.

Das Durchflußvolumen konnte exakt bestimmt werden, da das von der Rollerpumpe geförderte Volumen der Zahl ihrer Umdrehungen pro Minute proportional ist.

Der maximale Flow war bei Verwendung von 1/4"-Schläuchen auf 425 ml/min begrenzt. Da bei der Rollerpumpe ein Austausch des Schlauchsystems möglich ist, können mit Schläuchen größerer Durchmesser höhere Durchflußraten erhalten werden.

Durch möglichst hohe Perfusionsflüsse sollte auch für ein optimales Sauerstoffangebot gesorgt werden. Wie die Werte unserer Blutgasanalysen zeigen, konnten durch die Verwendung eines Membranoxygenators, der im Vergleich mit anderen Oxygenatortypen zufriedenstellende Resultate liefert (PEGG et al., 1974), bereits bei Perfusionsbeginn hohe Sauerstoffpartialdrucke erzielt werden.

Der Erfolg von Perfusatzusätzen, wie vasoaktiven Substanzen, Membranstabilisatoren oder Antikoagulantien, resultiert lediglich auf Grund theoretischer Überlegungen.

HUMPHRIE und Mitarbeiter (1974) konnten verbesserte Resultate der Perfusionsergebnisse durch diese Zusätze erzielen, während andere Untersucher bei vergleichenden Untersuchungen bei Perfusaten mit und ohne Zusätzen keine unterschiedlichen Ergebnisse fanden (COOPERMAN et al., 1971).

LØKKEGAARD (1971) bemerkte nach Heparin-gabe einen Anstieg des vaskulären Widerstandes. Mit der Kombination von intraoperativ appliziertem Heparin und einer Papaverin- und Lidocaingabe bei Perfusionsbeginn konnte er den Druck auf normalem Niveau halten.

Mit Ausnahme von Heparin enthielt unser Perfusat keinen der von vielen Autoren angegebenen Zusätze, insbesondere kein Prednisolon als Membranstabilisator, welches von GRUNDMANN und PICHLMAIER (1973) für die extracorporale Nierenperfusion empfohlen wird.

Auch Elektrolytveränderungen des Perfusates, vor allem steigende Natriumkonzentrationen, können der Grund für wachsende Perfusionsdrucke sein (GRUNDMANN et al., 1974). Osmolalitätsänderungen, hervorgerufen durch Verdunstung des Perfusates oder durch Urinverluste, schädigen die Niere ebenfalls und führen zu einem erheblichen Anstieg des Gewichts durch Oedembildung (BERKOWITZ et al., 1968). Während der Perfusion liegt der optimale Bereich der Osmolalität des Perfusates zwischen 330 und 340 mOsm/l (GRUNDMANN et al., 1972, 1973, 1974).

Ein Teil der Blutdruckerhöhungen unserer Versuche könnte auf eine Störung der Perfusatzusammensetzung zurückzuführen sein. Der Urin wurde nicht in allen Fällen in das Perfusat zurückgeleitet.

Bei diesen Versuchen kam es im Verlauf der Perfusion zu einer Eindickung des Blutes und damit zu Osmolalitätsänderungen.

Mit der Refusion des Urins konnten auch die Thymidin-Verluste des Perfusates vermieden werden. Die Radioaktivität des Blutes nahm während der Perfusion leicht ab, die des Urins zu, wobei

zu berücksichtigen ist, daß die Messung der Radioaktivität durch die Thymidinabbauprodukte mit beeinflußt wird (MARSH und PERRY, 1964).

Bei der Beurteilung der Elektrolytzusammensetzung von Perfusat und Urin sind die häufig erhöhten Natrium- und Kaliumkonzentrationen des Konservenblutes zu beachten (BUBE und SEHRBUNDT, 1972). LIEBAU und Mitarbeiter (1971) bemerkten einen Anstieg der Kaliumkonzentrationen des Perfusates während der Perfusionen. Der Anstieg wird durch das extrazelluläre Kaliumlager der Medulla, welches im Verlauf eines Versuches ausgeschwemmt wird, verursacht.

Auch LØKKEGAARD (1970) erhielt steigende Kaliumkonzentrationen, die einem 15 %-igem Verlust des intrazellulären Gehalts entsprachen, während die Natriumkonzentrationen vergleichsweise absanken. PEGG und Mitarbeiter (1974) diskutieren eine Beziehung der Kaliumkonzentrationen des Perfusates mit der späteren Funktion der Niere: bei funktionstüchtigen Nieren waren die Kaliumwerte während der Perfusion höher als bei funktionsuntüchtigen.

Die Elektrolytstörungen unseres Perfusates und des Urins sind wesentlich durch die vorausgegangene Ischaemie und durch die Eigenschaften des Konservenblutes erklärbar.

Vergleiche unserer Elektrolytwerte mit den Ergebnissen anderer Autoren, die an gesunden Nieren gewonnen wurden, sind allerdings nur in beschränktem Maße möglich.

Die Perfusatvolumina differierten während unserer Versuche: da der Organbehälter auch als Perfusatreservoir diente, waren die Perfusatvolumina von der jeweiligen Größe der Tumorniere abhängig.

Die Größe des Perfusatvolumens beeinflusste den Erfolg der Nierenperfusion. Bei einer Verdoppelung des Volumens von 1200 ml auf 2400 ml ließen sich Nieren erfolgreich für 96 Stunden perfundieren (GRUNDMANN et al., 1973).

MURPHY und Mitarbeiter (1968) gebrauchten sogar bei 3-stündiger Perfusion ein Volumen von 3000 ml bis 4000 ml. Hingegen sieht KREBS (1974) die Hauptgefahr für ein Scheitern der Perfusion in einer Veränderung der physiologischen Perfusatzusammensetzung,

die nur durch die Verwendung eines möglichst kleinen Perfusatvolumens gemindert werden kann.

Unterschiedliche Perfusatvolumina blieben bei unseren Versuchen ohne Einfluß auf das Perfusionsverhalten der Tumornieren.

Ein größeres Perfusatvolumen könnte sich durch ein höheres Angebot an Energieträgern und eine geringere Konzentration an während der Perfusion anfallenden Stoffwechselendprodukten günstig auf den Organstoffwechsel auswirken.

Während der Perfusionen der Tumornieren konnten wir einen Verlust an Perfusatglucose registrieren. Bei günstigen Perfusionsbedingungen baut die Niere ihre energiereichen Verbindungen wieder auf. Dabei entzieht sie die zum Aufbau notwendige Energie der Perfusatglucose (HIERHOLZER et al., 1973).

GRUNDMANN und Mitarbeiter (1972) bemerkten bei hypothermen Perfusionen keine Glucoseschwankungen und erachteten einen Ersatz energiereicher Träger selbst bei 72-stündiger Perfusion für überflüssig. Auch LIEBAU und Mitarbeiter (1971) registrieren keine Änderung der Glucosekonzentrationen in Hypothermie, Glycolyse und Gluconeogenese können bei dieser Perfusionsart vernachlässigt werden. Auch die Glucosekonzentration soll ein Indikator für die postperfusionelle Funktionsfähigkeit darstellen (PEGG et al., 1974): funktionsfähige Nieren haben während der hypothermen Perfusion niedrigere Perfusatkonzentrationen als geschädigte.

Erhöhte Glucosewerte könnten Folge einer Dextranfreisetzung durch die 1-Glucosidase der Lysosomen zugrundegegangener Nierenzellen sein.

Bei der Beurteilung der Glucosekonzentrationen sind die in vielen Fällen erhöhten Werte des Konservenblutes zu berücksichtigen. Diese erklären auch, daß nach zweistündiger Perfusionszeit die Werte zum größten Teil noch im Normbereich lagen, nach vierstündiger Perfusionszeit jedoch unter den Normbereich abgesunken waren. Diese Werte weisen auf ein Defizit energiereicher Verbindungen im Verlauf der vierstündigen Perfusion hin. Ein Wechsel des Perfusionsmediums in zweistündigen Intervallen könnte eine methodische Verbesserung für Langzeitperfusionsen bringen, war jedoch bei den vorliegenden Versuchen wegen der Thymidinapplikation nicht möglich.

Als Grenzwert für die normotherme Perfusion mit Vollblut gilt die Zeit von 6 Stunden, die jedoch bei keinem unserer Versuche überschritten wurde. Danach macht sich auch die zunehmende Freisetzung vasoaktiver Substanzen nachteilig auf die Perfusionsergebnisse bemerkbar (COOPERMAN et al., 1971).

4.3. Druck-Fluß-Verhalten

Druckanstiege waren während der Perfusion nicht immer zu vermeiden, ihre Ursachen bei vielen Versuchen nicht immer ersichtlich. Häufig kann ein multifaktorielles Geschehen angenommen werden. Im Gegensatz zum gesunden Restparenchym ist der Tumor mit seiner stark variierenden Vaskularisierung mit zum Teil erheblichen Gefäßdurchmessern (BICHLER et al., 1972), die oft nur als Endothelschläuche ausgebildet sind und auf humorale Reize kaum mit einer Vasokonstriktion reagieren, nicht oder nur in geringem Maße an der Blutdruckerhöhung beteiligt (ABRAMS, 1964; KAHN, 1964; LECKY, 1972).

Bereits die Manipulation an der Niere und am Nierenstiel verursacht eine Vasokonstriktion und einen Widerstandsanstieg bei Perfusionsbeginn (HARDAWAY et al., 1961; MARKLAND, 1964; NAJARIAN et al., 1966; ROSEN et al., 1967). ALBRECHT (1963) bemerkte bei Tierversuchen schon nach der Thoracotomie eine Vasokonstriktion der Nierengefäße.

Der Druckanstieg bei Perfusionsbeginn kann durch eine zu rasche Steigerung der Durchflußrate hervorgerufen werden (MESSMER und SCHMIDT-MENDTE, 1965). Wir regulierten daher den arteriellen Mitteldruck langsam ein. Wird der Perfusionsdruck innerhalb des autoregulativen Bereichs gleichmäßig gesteigert, bleibt die Durchblutung konstant oder zeigt nur eine geringfügige Zunahme (THURAU und KRAMER, 1959; THURAU und DEETJEN, 1962; THURAU und WOBER, 1962; LIEBAU et al., 1968).

Unkontrollierbare Druckanstiege können aber auch durch eine Schädigung der Gefäßwand durch eine Zunahme der Blutviskosität oder durch eine Kältevasokonstriktion nach Abkühlung der Nierenoberfläche entstehen (MESSMER, 1964). Beide Mechanismen sind als Ursache der Druckanstiege bei den vorliegenden Versuchen denk-

bar: bei den Versuchen ohne Refusion des Urins nahm die Viskosität des Perfusates innerhalb von zwei Stunden zu. Während der Kanülierung der Art. renalis muß eine Abkühlung der Nierenoberfläche angenommen werden.

BELLER und Mitarbeiter (1968) führten die Druckanstiege auf Fettembolien durch Phospholipide zurück.

Die mögliche Kontamination des Perfusates mit Rückständen im Perfusionssystem (WOODS et al., 1971), die Freisetzung von Toxinen, entweder aus dem Plastikmaterial des Perfusionssystems (ATKINS et al., 1968) oder nach einer mangelhaften Sterilisation des Schlauchsystems oder der Organkammer (COLLINS et al., 1973) wird ebenfalls als mögliche Ursache für Druckanstiege diskutiert.

Verändern sich die Blutgaswerte so stark, daß der pH unter 7 und der P_{O_2} unter 80 mmHg sinkt, kommt es zu einem arteriellen Druckanstieg (GRUNDMANN et al., 1973). Diese Beobachtung konnte während eines Vorversuches auch an einer Tumorniere bestätigt werden.

4.4. Perfusionsmethode

Die Frage, ob die steigenden Perfusionsdrucke im Verlauf der Perfusion von der Wahl der Perfusionsart (pulsierende oder nicht-pulsierende Perfusion) abhängig sind, ist in der Literatur höchst widersprüchlich beantwortet worden. BELLER und Mitarbeiter (1968, 1970) sehen in der nicht-pulsierenden Perfusion die Ursache der vaskulären Widerstandserhöhung. Zahlreiche andere Untersucher erhalten bei der pulsierenden Perfusion ebenfalls einen geringeren Widerstand, als bei der nicht-pulsierenden Perfusion (WILKENS et al., 1962; MANDELBAUM et al., 1965; McLAUGHLIN et al., 1966; MANY et al., 1967; VAHLENSIECK et al., 1967; WOODS, 1971; ABOUNA et al., 1973).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Untersuchungen von SSENTJURIN (1927), der den vaskulären Widerstand bei einer pulsierenden Organperfusion erhöht fand.

Auch COOPERMAN und Mitarbeiter (1971) erhielten bei der pulsierenden Perfusion steigende Perfusionsdrucke.

Vergleichende Untersuchungen zwischen der pulsierenden und der nicht-pulsierenden Perfusion ließen jedoch kein unterschiedliches Perfusionsverhalten beider Gruppen erkennen (LØKKEGAARD et al., 1970; EUFE et al., 1973; GRUNDMANN et al., 1973, 1974).

Diese Ergebnisse waren für uns bei der Wahl der nicht-pulsierenden Perfusionsart ausschlaggebend.

Die Druckanstiege bei der Perfusion der Tumornieren können, wie schon erwähnt, durch verschiedene Ursachen hervorgerufen worden sein. Eine Mitbeteiligung der Pumpe ist wahrscheinlich. Obwohl die Rollerpumpe nach den Angaben der Hersteller und nach den Mitteilungen der Arbeitsgruppe von GRUNDMANN das Perfusat nicht-pulsierend durch das Schlauchsystem treiben soll, konnten wir während der Perfusionen stets eine leichte Pulsation des Perfusates und geringfügige rhythmische Druckschwankungen bemerken.

Dennoch kann man die Rollerpumpe wegen ihrer schonenderen Art der Perfusatsförderung der Kolbenpumpe vorziehen.

4.5. Ischaemie

Wir versuchten, die Ischaemiezeit durch rasche Entfernung der Tumorniere nach Ligatur der Gefäße möglichst niedrig zu halten.

Bei der Tumornephrektomie ist die Ischaemiezeit vom Operations-situs abhängig, da sich eine Mobilisation der Tumorniere vor der Gefäßligatur verbietet.

Ein generalisierter - jedoch innerhalb einer Stunde reversibler - Vasospasmus nach Perfusionsbeginn mit einer Minderdurchblutung der Nierenrinde ist abhängig von der Dauer der Ischaemiezeit (CORICA et al., 1975).

Die Ischaemiezeiten unserer Versuche sind mit 4 bis 21,5 Minuten im Hinblick auf die operationstechnischen Schwierigkeiten der Tumornephrektomie nicht ungünstig, da auch bei der Ektomie gesunder Tiernieren normotherme Ischaemiezeiten von mindestens 5 bis 10 Minuten Dauer angegeben werden (COSGROVE und EVANS, 1968; LØKKEGAARD, 1971). Bei der Ektomie menschlicher Spendernieren werden sogar warme Ischaemiezeiten von 30 Minuten und länger erreicht (BELZER et al., 1970; DREIKORN und OERTEL, 1973).

4.6. Vitalität

Der Vitalitätsnachweis ist ein Hauptanliegen jeder extracorporalen Organperfusion.

Ein leicht zu beobachtendes Vitalitätskriterium stellt das Nierengewicht dar, das im Verlauf jeder Perfusion ansteigt, jedoch 110% des Ursprungsgewichts nicht überschreiten sollte (LIEBAU et al., 1971; DREIKORN et al., 1973; EIGLER et al., 1974). Ausmaß und Schnelligkeit der Gewichtszunahme während der Perfusion sind verlässliche Zeichen für den Grad der Organzerstörung.

Wie bereits erwähnt, konnten wir jedoch das Nierengewicht aus Zeitgründen vor der Perfusion nicht messen.

Auch die Enzymanstiege während der Perfusion (BELZER et al., 1968; GRUNDMANN et al., 1973; DREIKORN et al., 1973; EIGLER et al., 1974), die auf eine Schädigung des Organs hinweisen, wurden nicht von uns bestimmt, da sie bei großen Tumoren nur beschränkt aussagefähig sind.

Die postperfusionelle Angiographie unserer Nieren ergab in fast allen Fällen eine ausreichende Durchströmung der Nierenrinde. Gelegentlich bei der Renovasographie beobachtete Gefäßspasmen des gesunden Parenchyms können durch eine postperfusionelle Kältevasokonstriktion der Nierengefäße auf dem Röntgentisch entstanden sein, da die Nierenoberfläche während der Angiographie abkühlte.

Das Perfusionsverhalten, wie Druck-Fluß-Beziehung und Urinproduktion, war, von unvermeidlichen Druckanstiegen abgesehen, zufriedenstellend. Der Druckanstieg und die fehlende Harnproduktion im Verlauf einer Perfusion nach einer 52-minütigen Ischämiezeit entsprechen klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen.

Die autoradiographischen Untersuchungen (CARL, 1976) ergaben, daß in den Tumorzellen der nicht vorbestrahlten Nieren ein Einbau des ³H-Thymidin stattgefunden hatte. Diese Untersuchungen, die wohl den genauesten Beweis der Vitalität erbringen, bleiben jedoch auf die experimentelle Tumorperfusion beschränkt.

Die histologische Untersuchung der gesunden Nierenanteile zeigte neben einem weitaus unauffälligen Parenchym stellenweise erwei-

terte Kapselräume oder Tubuluslichtungen, bei einigen wenigen Nieren ein interstitielles Oedem.

Diese Befunde entsprechen auch den an gesunden Perfusionsnieren erhobenen Veränderungen (CASSIE et al., 1959; WILSON et al., 1969; BELZER et al., 1970; LIEBAU et al., 1971; LØKKEGAARD et al., 1972; GRUNDMANN et al., 1973), wobei viele Untersucher nicht entscheiden können, ob die histologischen Veränderungen Perfusionsfolge oder auf den praeoperativen Zustand zurückzuführen sind.

4.7. Mögliche Störfaktoren vor Perfusionsbeginn

Die Ergebnisse einer extracorporalen Perfusion werden durch zahlreiche Bedingungen beeinflusst.

Die Kanülierung der Vena renalis verursacht häufig einen Anstieg des venösen oder interstitiellen Druckes (BERKOWITZ et al., 1968). Nach dem Öffnen der Ligatur ließen wir daher das Perfusat direkt in den Organbehälter fließen.

Es ist bislang ungeklärt, in welchem Ausmaß die Niere durch die praeoperative Vorbereitung des Patienten für die nachfolgende Perfusion geschädigt wird. Dabei sind Anaesthesieverfahren, Operationstechnik, Operationszugang, Operationsdauer bis zur Ekтомie, Situs-Abhängigkeit (günstige Lagebedingungen), Perfusatwahl (Zusammensetzung, Volumen, Zusätze) und Aufbau des Perfusionssystems (benutztes Schlauchmaterial), von besonderer Bedeutung (MASON et al., 1964; WOODS et al., 1971; GRUNDMANN et al., 1974).

Nach Ansicht dieser Untersucher ist weiterhin bei der Beurteilung der Perfusionsergebnisse eine bereits praeoperativ bestehende Nierenschädigung zu beachten.

Unter diesem Aspekt müssen auch die vorliegenden Versuchsergebnisse interpretiert werden, denn bei unseren Versuchen handelte es sich ausnahmslos um Tumornieren, die darüber hinaus, wie die histologischen Untersuchungen zeigten, teilweise durch andere Erkrankungen, wie Glomerulonephritiden oder altersbedingte Veränderungen, wie Arterio- und/oder Arteriolo-sklerosen vorgeschädigt waren.

5. ANWENDUNGSMÖGLICHKEIT DER VERSUCHSERGEBNISSE

FÜR DIE PERFUSION VON TUMORNIEREN

In den Anfängen der extracorporalen Nierenperfusion dienten die Untersuchungen noch der Erforschung der Nierenphysiologie. Diese Versuche wurden mittlerweile von Perfusionen, die ausschließlich zu Transplantationszwecken ausgeführt wurden, an Zahl übertriften. Allein mehr als 20 000 Nierentransplantationen konnten bislang in aller Welt registriert werden, diese Zahl nimmt weiter rasch zu. Jedoch sind die Organtransplantationen und damit -perfusionsen nicht mehr nur auf die Niere beschränkt. Obwohl im Vergleich zur Nierentransplantation keine grundsätzlichen Unterschiede bestehen, ist die Verpflanzung anderer Organe wie Leber, Herz, Bauchspeicheldrüse oder Lunge weniger häufig und auch weniger erfolgreich (PICHLMAYR und WONIGEIT, 1977).

Die Tumorniere ist auf Grund ihrer günstigen Gefäßversorgung für die Applikation eines radioaktiv markierten Nukleosids zur Untersuchung des Proliferationsverhaltens maligner Zellen geeignet (CARL, 1976). Die extracorporale Perfusion bietet die dazu erforderlichen in vivo-ähnlichen Bedingungen. Vergleichbare Untersuchungen werden zur Zeit bereits an Hodentumoren durchgeführt (CARL, persönl. Mitteilung).

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Perfusion tumortragender Organe und insbesondere Karzinomnieren könnte in Untersuchungen des Tumorstoffwechsels, z.B. der genauen Berechnung des Sauerstoffverbrauches, des Laktatanfalles oder der Enzymkonzentration liegen.

Onkologische Untersuchungen wurden in vitro überwiegend an Explantaten vorgenommen, die durch Diffusion ernährt werden. Ein durch Perfusion versorgtes isoliertes tumortragendes Organ bietet exaktere Untersuchungsmöglichkeiten über Kohärenz, Ausbreitungsgeschwindigkeit, Invasionsverhalten und Verhalten der Karzinomzellen in der Perfusatzirkulation (FOLKMAN et al., 1966), falls weitgehend physiologische Bedingungen aufrecht erhalten werden können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Mit der extracorporalen Perfusion menschlicher Tumornieren bietet sich eine Möglichkeit, zellkinetische Untersuchungen unter in vivo-ähnlichen Bedingungen durchzuführen.

Für diese Untersuchungen ist Normothermie erforderlich. Abkühlung der Nierenoberfläche ist mit der Gefahr einer Kältevasokonstriktion der Nierengefäße verbunden.

Sämtliche Perfusionen wurden daher bei Temperaturen zwischen 36,5 und 38,5°C ausgeführt.

22 Tumornieren wurden unmittelbar nach der Nephrektomie extracorporal perfundiert. Eine intracorporale Kanülierung der Arteria renalis und in situ beginnende Perfusion hätte die Ischämiezeit nur unwesentlich verkürzt und erwies sich als nachteilig für den weiteren Operationsverlauf, so daß die Arterie erst nach der Nephrektomie mit einem Teflon-Zwischenstück kanüliert wurde.

Die Vena renalis blieb unkanüliert, das venöse Blut floß direkt in die Organkammer, die zugleich als Perfusatresevoir und Wärmeaustauscher diente.

Die Perfusionsdauer betrug für 18 Tumornieren zwei und für vier Tumornieren vier Stunden.

Mit einer nicht-pulsierenden okklusiven Rollerpumpe, die bei Verwendung von 1/4'' -Schläuchen (6,35 mm Ø) einen der Umdrehungszahl linear proportionalen Durchfluß von maximal 425 ml/min gewährleistet, konnte die Traumatisierung der Perfusatbestandteile gering gehalten werden.

Ein möglichst hohes Durchflußvolumen ist, um annähernd physiologische Verhältnisse zu erhalten, erforderlich und sollte selbst bei erhöhtem arteriellen Mitteldruck nicht reduziert werden. Bei physiologischen Durchflußraten waren die arteriellen Druckwerte teilweise erhöht.

Als Perfusat fand gruppengleiches heparinisiertes Blut Verwendung. Die Blutperfusion ist trotz haemodynamischer Nachteile wegen optimaler Sauerstoffversorgung des Gewebes und erweiter-

ter Pufferkapazität des Perfusates für die normotherme Perfusion geeignet.

Unphysiologische Blutgaswerte führen im Verlauf der Perfusionen zu Druckanstiegen.

Eine metabolische Acidose konnte mit Natriumbikarbonat verhindert werden. Der pH-Wert des Perfusates befand sich während der Perfusion meist innerhalb des physiologischen Bereichs. Die Oxygenierung erfolgte durch einen Membranoxygenator und war mit 6 l O₂/min ausreichend.

Die Blutgerinnung war pathologisch verändert, die Thrombozytenzahlen fielen ab.

Während der Perfusionen kam es zu einem Natriumanstieg und Kaliumabfall im Perfusat und zu einem erheblichen Glucose-Verbrauch der Tumornieren, der auf ein Defizit energiereicher Verbindungen vor allem nach vierstündigen Perfusionen hinweist. Die normotherme Perfusion von Tumornieren ist bis zu vier Stunden möglich, danach macht sich ein Mangel dieser energiereichen Verbindungen bemerkbar, deren Ersatz eine methodische Verbesserung für Langzeitperfusionen bringen könnte.

Zur Optimierung der Fließeigenschaften wurde eine Haemodilution mit 6 %-iger Dextranlösung vorgenommen und so der Haematokrit auf Werte unter 30% gesenkt. Die Perfusionsbedingungen mit und ohne Haemodilution wurden verglichen.

Bei dilutiertem Perfusat waren die Druckanstiege gegen Ende der Perfusion weniger ausgeprägt und die Harnausscheidung war höher als bei nicht-dilutiertem Perfusat.

Dem Perfusat wurde ein radioaktiv markiertes Nukleosid zugegeben. Verluste des Perfusats an radioaktiven Nukleosiden, aber vor allem eine Perfusateindickung, die zu Osmolalitätsänderungen und damit zu Druckanstiegen führt, konnten durch Refundieren des Urins vermieden werden.

Bei den meisten Nieren setzte die Diurese 15 bis 20 Minuten nach Perfusionsbeginn wieder ein. Die Höhe der Harnausscheidung war

von der Ischaemiezeit abhängig, die zwischen 4 und 21,5 Minuten lag. Bei einer Ischaemiezeit, die länger als 15 Minuten dauerte, aber auch nach einer Verlängerung der Perfusionszeit von zwei auf vier Stunden, war die Harnausscheidung vermindert. Die Urinmenge war direkt von der Höhe des Perfusionsdruckes abhängig.

Im Urin der perfundierten Tumornieren fanden sich erhöhte Natrium- und häufig erniedrigte Kaliumausscheidungen, die Osmolalität lag bei Werten um 300 mOsm/l.

Die Vitalität der perfundierten Nieren wurde anhand des Perfusionsverhaltens, der postperfusionellen Angiographie, der Histologie und der Autoradiographie geprüft. Während einer postoperativen normothermen Perfusion von Tumornieren können die für den Tumorstoffwechsel erforderlichen in vivo-ähnlichen Bedingungen erreicht werden. Anhand autoradiographischer Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß mit einem herkömmlichen Perfusionssystem während der extracorporalen Organperfusion die Teilungsfähigkeit der Karzinomzellen für zellkinetische Untersuchungen aufrecht erhalten werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

=====

ABOUNA, G.M.; DELONG, R.G.; PASHLEY, D.H.; SOBEL, R.E.;
JESKE, A.H.; GINSBURGH, J.M.; LINDEN, D.R.;
Kidney preservation by hypothermic perfusion with albumin
versus plasma and with pulsatile versus non-pulsatile flow
European Surgical Research 5, (Suppl. 1) 30 (1973)

ABRAMS, H.L.

The response of neoplastic renal vessels to epinephrine in man
Radiology 82, 217 (1964)

ALBRECHT, K.-F.

Hämodynamik der Niere bei extracorporaler Zirkulation in
Normothermie und Hypothermie um 10°C., Teil II
Bruns Beiträge klin. Chir. 206, 145 (1963)

ATKINS, R.C.; ROBINSON, W.A.; EISMAN, B.

Cytotoxins released from plastic perfusion apparatus
Lancet 2, 1014 (1968)

BAINBRIDGE, F.E.; EVANS, C.L.

The heart, lung, kidney preservation
J. Physiol. 48, 278 (1914)

BELZER, F.O.; PARK, H.Y.; VETTO, R.M.

Factors influencing renal blood flow during isolated perfusion
Surgical Forum 15, 222 (1964)

BELZER, F.O.; ASHBY, B.S.; DUNPHY, J.E.

24-hour and 72-hour preservation of canine kidneys
Lancet II, 536 (1967)

BELZER, F.O.; ASHBY, B.S.; DOWNES, G.L.

Lactic acid dehydrogenase as an index of future functioning
of cadaver kidneys during isolated perfusion
Surg. Forum 19, 205 (1968)

BELZER, F.O.; ASHBY, B.S.; HUANG, J.S.; DUNPHY, J.E.

Etiology of rising perfusion pressure in isolated organ perfusion
Ann.Surg. 168, 382 (1968)

BELZER, F.O.; REED, T.W.; PRYOR, J.P.; KOUNTZ, S.L.; DUNPHY, J.E.

Cause of renal injury in kidneys obtained from cadaver donors
Surg. Gynec. Obstet. 130, 467 (1970)

BELZER, F.O.; KOUNTZ, S.L.

Preservation and transplantation of human cadaver kidneys
Annals of Surgery 172, 394 (1970)

BERKOWITZ, H.D.; MILLER, L.D.; ITSKOVITZ, H.D.; BOVÉE, K.C.

Renal funktion in the isolated perfused kidney
Surg. Gyn. Obst. 127, 1257 (1968)

BICHLER, K.H.; HETTLER, M.G.; VAN LESSEN, H.; BECHTELSHEIMER, H.
Renovasographische Befunde morphologisch unterschiedlicher
bösartiger Nierengeschwülste
In: Angiographie und ihre Fortschritte
Hrgb. LOOSE, K.E., Thieme, Stuttgart 1972

BICKFORD, R.J.; WINTON, F.R.
The influence of temperature on the isolated dog kidney
J.Physiol., Lond. 89, 198 (1937)

BIDDER, E.
Beiträge zur Lehre von der Funktion der Nieren
Inaug. Diss., Dorpat 1862

BUBE, F.W.; SEHRBUNDT, M.
Transfusionsmedizin
Schattauer, Stuttgart-New York 1972

BUNGE, G.; SCHMIEDEBERG, O.
Über die Bildung der Hippursaeure
Arch. exp. Path., Lpz, 6, 233 (1876)

BURRI, C.
Der akute Blutverlust
In: Chirurgie der Gegenwart
Hrgb. ZENKER, R.; DEUCHER, F.; SCHINK, W.
Urban & Schwarzenberg, München 1973

CARL, P.
Autoradiographische Untersuchungen zur DNS-Syntheseaktivität
bestrahlter und nicht bestrahlter Nierenkarzinome während einer
Perfusion
Habil. Schrift, München 1976

CARREL, A.; LINDBERGH, Ch.
Culture of Organs
Hoeber, New York 1938

CASSIE, G.F.; COUCH, N.P.; DAMMIN, G.J.; MURRAY, J.E.
Normothermic perfusion and replantation of the excised dog
kidney
Surg. Gyn. Obst. 109, 721 (1959)

CLAES, G.; AURELL, M.; BRUNIUS, U.
Njurförvaring med kontinuerling perfusion
Nordisk Medicin 84, 923 (1970)

COLLINS, G.M.; HARDIE, I.R.; CLUNIE, G.J.A.
A simplified kidney preservation system development and
initial results
Med. J. Aust. 1, 59 (1973)

COOPERMAN, A.M.; McILRATH, D.C.; HOLLEY, K.E.; MAHER, F.T.
Successful 24-hour preservation of canine kidneys
Surgery 70, 399 (1971)

CORICA, A.P.; POWERS, S.R.; CASCARDO, S.; WOODRUFF, M.W.
Intrarenal distribution of flow during perfusion
Invest. Urol. 12, 449 (1975)

COSGROVE, M.D.; EVANS, K.
The use of inert radioactive gases to measure blood flow
in the perfused kidney
In: Blood flow through organs and tissues
Hrgb. BAIN, W.H.; HARPER, A.M.
Livingstone LTD, Edinburgh und London 1968

COUCH, N.P.; CASSIE, G.F.; MURRAY, J.E.
Survival of the excised dog kidney perfused in a
pump oxygenator system
Surgery 44, 666 (1958)

DREIKORN, K.; GRÜNINGER, H.-D.; FEUSSNER, K.; REGNER, W.;
REISSFELDER, G.; OERTEL, A.
Experimentelle Untersuchungen zur Langzeitkonservierung
und Vitalitätsbeurteilung von Nierentransplantaten
Langenbecks Arch. Chir. Suppl., Chir. Forum 137 (1973)

DREIKORN, K.; OERTEL, A.
Maschinelle Konservierung von Spendernieren
Helv. Chir. Acta 40, 489 (1973)

DRUMMOND, J.M.; SHEIL, A.G.
A comparison of perfusates for 24-hour preservation of
ischaemically damaged kidneys
Aust.Nz.J.Surg. 44, 183 (1974)

EIGLER, F.W.; BEERSIEK, F.; MEDRANO, J.
Nierentransplantation: Organgewinnung u. -konservierung
Dt. Ärzteblatt 49, 3541 (1974)

EUFE, R.; OELERT, H.; BORST, H.-G.
The influence of pulsatile and non-pulsatile perfusion
on the dog kidney funktion in situ
European Surgical Research 5, (Suppl. 1), 14 (1973)

FEINDEGEN, L.E.
Autoradiographische und biochemische Untersuchungen der
Zellproliferation in vivo
In: Praeoperative Tumorbestrahlung, Vorträge vom Deutschen
Röntgenkongreß 1970
Hrgb. HUG, O., Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1971

FISCHER, D.; LOEHR, J.; JURKOVIC, K.; MANCZAK, C.
Histologische Veränderungen dextran-perfundierter Nieren
und ihre Vitalitätskriterien
Z. Exp. Chir. 7, 105 (1974)

FOLKMAN, J.; COLE, P.; ZIMMERMAN, S.
Tumor behavior in isolated perfused organs: in vitro growth
of biopsy material in rabbit thyroid and canine intestinal
segment
Ann. Surg. 164, 491 (1966)

GANONG, W.F.
Medizinische Physiologie
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971

GRUNDMANN, R.; LIEBAU, G.; WURZER, H.; PICHLMAIER, H.
Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: der Verlauf
des Lactat-Pyruvat-Quotienten unter verschiedenen experimen-
tellen Bedingungen
Res. exp. Med. 158, 211 (1972)

GRUNDMANN, R.; LANDES, T.; PICHLMAIER, H.
48 - 72 Stunden-Konservierung von Hundenieren durch hypo-
therme, nicht pulsierende Perfusion
Klin. Wschr. 50, 1141 (1972)

GRUNDMANN, R.; LIEBAU, G.; PICHLMAIER, H.
Stoffwechseluntersuchungen an hypotherm perfundierten
Hundenieren
Langenbecks Arch. Suppl. Chir. Forum 107 (1972)

GRUNDMANN, R.; LANDES, T.; PICHLMAIER, H.
Hypothermic pulsatile perfusion of dog kidneys: factors
limiting successful preservation time
Transplantation 14, 742 (1972)

GRUNDMANN, R.; BERR, F.; PITSCHI, H.; KIRCHHOFF, R.;
PICHLMAIER, H.
Vergleichende Untersuchungen an pulsierend und nicht-pul-
sierend perfundierten Hundenieren
Dt. Med. Wschr. 98, 2095 (1973)

GRUNDMANN, R.; PICHLMAIER, H.
Preservation of canine kidneys with hypothermic non pulsatile
perfusion
Arch. Surg. 106, 301 (1973)

GRUNDMANN, R.; SPELSBERG, F.; LANDES, T.; PICHLMAIER, H.
Hypotherme pulsatile Perfusion von Hundenieren: 96 Stunden-
Konservierung durch Perfusataustausch
Res. exp. Med. 160, 45 (1973)

GRUNDMANN, R.; PICHLMAIER, H.
Nierenkonservierung durch maschinelle Dauerperfusion
Chirurg 44, 413 (1973)

GRUNDMANN, R.; PICHLMAIER, H.
LDH-release in various experimental conditions as a
criterion for viability of the hypothermic perfused kidney
Res. exp. Med. 159, 298 (1973)

GRUNDMANN, R.; BERR, F.; PITSCHI, H.; PICHLMAIER, H.
Erfolgreiche 72-Stunden-Konservierung von Hundenieren
durch hypotherme nicht-pulsierende Perfusion
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Forum 143 (1973)

GRUNDMANN, R.
Nonpulsatile vs. pulsatile canine kidney perfusion
Surgery 75, 178 (1974)

GRUNDMANN, R.; PICHLMAIER, H.
Perfusionsverhalten und Funktion pulsierend und nicht-
pulsierend perfundierter Hundenieren
Res. exp. Med. 163, 63 (1974)

GRUNDMANN, R.; BERR, F.; PITSCHI, H.; KIRCHHOFF, R.;
PICHLMAIER, H.
Ninety-six-hour preservation of canine kidneys
Transplantation 17, 299 (1974)

HARDAWAY, R.M.; MCKAY, D.G.; HOLLOWELL, O.W.
Vascular spasm and disseminated intravascular coagulation
Arch. Surg. 83, 173 (1961)

HIERHOLZER, E.; ZÜHLKE, V.; HÖLSCHER, M.; DIETZ, W.
Veränderung der energiereichen Phosphate des Gewebes
während verschiedener Zeitpunkte und Methoden der ex-
perimentellen u. klinischen Nierenkonservierung
Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Forum 147 (1973)

HØIE, J.
Increase of renal vascular resistance following thrombin
and intravascular coagulation: role of platelet and
fibrin emboli
European Surgical Research 5, (Suppl. 1), 15 (1973)

HUMPHRIES, A.L.; GARCIA, L.A.; SERKES, K.D.
Perfusates for long-term preservation by continuous
perfusion
Transplant. Proc. 6, 249 (1974)

HUMPHRIES, A.L.; LIU, W.P.
Perfusates for preservation of kidneys, livers and hearts
Ann. Anesth. Franc., 15 Spec. No. 3, 183 (1974)

JACOBY, C.
Apparat zur Durchblutung isolierter überlebender Organe
Arch. f. exp. Path. 26, 388 (1890)

JACOBY, C.

Ein Beitrag zur Technik der künstlichen Durchblutung überlebender Organe

Arch. f. exp. Path. 36, 330 (1895)

KAHN, P.C.

The epinephrine effect in selective renal angiography
Radiology 85, 301 (1965)

KEELER, R.

Composition and funktion of rat kidneys after transient normothermic ischaemia

Can. J. Physiol. Pharmacol. 46, 739 (1968)

KRAMER, K.; DEETJEN, P.

Beziehungen des O₂-Verbrauchs der Niere zu Durchblutung und Glomerulusfiltrat bei Änderung des arteriellen Druckes
Pflügers Arch. 271, 782 (1960)

KREBS, H.A.

Metabolic requirements of isolated organs
Transplant. Proc. 6, 237 (1974)

LARGIADÈR, F.

Organtransplantation
Stuttgart 1966

LECKY, J.W.

Renal Angiography

In: Golden's Diagnostic Radiology, Section 18

Hrgb. ROBBINS, L.L., Wilkins & Wilkins Comp., Baltimore 1972

LEVY, M.N.

Oxygen consumption and blood flow in the hypothermic perfused kidney

Amer. J. Physiol. 197, 1111 (1959)

LIEBAU, G.; LEVINE, D.H.; THURAU, K.

Micropuncture studies on the dog kidney

I. The response of the proximal tubule to changes in systemic blood pressure within and below the autoregulatory range

Pflügers Arch. 304, 57 (1968)

LIEBAU, G.; GRUNDMANN, R.; PICHLMAIER, H.

Vitalitätskriterien isoliert perfundierter Hundenieren
Langenbecks Arch. Klin. Chir. 329, 976 (1971)

LIEBAU, G.; KLOSE, H.J.; FISCHBACH, H.; PICHLMAIER, H.

Simple tests for viability of the hypothermic pulsatile perfused dog kidney

Surgery 70, 459 (1971)

LOEBELL, C.E.

De conditionibus quibus secretiones in glandulis
perficiuntur

Inaug. Diss. Marburg 1849

LONG, D.M.; FOLKMAN, M.J.; McLENATHAN, J.E.

The use of low molecular weight dextran in extracorporeal
circulation, hypothermia and hypercapnia

Vortr. 11. Kongr. European Society of Cardio-Vascular Surgery
Stockholm, Juli 1962

LØKKEGAARD, H.; GYRD-HANSEN, N.; HANSEN, R.; HASSELAGER, E.;
NERSTROM, B.; RASSMUSSEN, F.

Kidney preservation with pulsatile and non-pulsatile
hypothermic serum-perfusion

Acta med. scand. 188, 245 (1970)

LØKKEGAARD, H.

The effect of papaverin, lidocaine and heparin on the
vascular resistance in hypothermic kidney perfusion

Acta med. scand. 189, 21 (1971)

LØKKEGAARD, H.; GYRD-HANSEN, N.; IVERSEN HANSEN, R.;

HASSELAGER, E.; NERSTROM, B.; RASSMUSSEN, F.

Further experience with kidney preservation for 24 hours
using continuous hypothermic perfusion

Acta med. scand. 191, 191 (1972)

LUTZEYER, W.

Zur Frage der Nierenstielabklemmung oder der Nierenstiel-
kompression bei Eingriffen am Nierenparenchym

Urologe 2, 140 (1963)

MANDELBAUM, I.; BURNS, W.H.

Pulsatile and nonpulsatile blood flow

J.A.M.A. 191, 657 (1965)

MANY, M.; SOROFF, H.S.; BIRTWELL, W.C.; GIRON, F.;

WISE, H.; DETERLING, R.A.

The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile
blood flow. II. The effect on renal funktion

Arch. Surg. 95, 762 (1967)

MARKLAND, C.

Renal artery spasm

J. Urol. 91, 228 (1964)

MARSH, J.E.; PERRY, S.

Thymidine metabolism by normal and leucemic human leucocytes

J. clin. Invest. 43, 267 (1964)

MARX, F.J.; CARL, P.; SCHRAMM, W.

Intravasale Gerinnung beim Nierenkarzinom

Verh. Dt. Ges. Urologie, 26. Tag, 24.-26.10.1974

München

Springer, Berlin-Heidelberg 1974

MASON, E.E.; CHERNIGOY, F.A.; CADWELL, R.E.; BURKE, J.P.
Clinical study of mild renal ischaemia
Surg. Gyn. Obst. 119, 1 (1964)

McLAUGHLIN, E.D.; AUSTEN, W.G.
Perfusion of the isolated canine liver in vivo
and in vitro
Trans. Amer. Soc. Artif. Intern. Organs 12, 259 (1966)

MESSMER, K.
Die Kälte-Vasokonstriktion der Nierengefäße
Inaug.Diss., München 1964

MESSMER, K.; SCHMIDT-MENDE, M.
Die Kältekonstriktion der Nierengefäße
Zschr. ges. exp. Med. 139, 468 (1965)

MESSMER, K.; SUNDER-PLASSMANN, L.; JESCH, F.; GÖRNANDT, L.;
SINAGOWITZ, E.; KESSLER, M.
Oxygen supply to the tissues during limited normothermic
hemodilution
Res. exp. Med. 159, 152 (1973)

MESSMER, K.; SUNDER-PLASSMANN, L.
Hemodilution
Progr. Surg. (Basel) 13, 208 (1974)

MURPHY, G.P.; LOCHNER, A.; VAN ZYL, J.J.W.; VAN ZYL, J.A.;
RETIEF, C.P.; WARD, M.J.; BRINK, A.J.
Renal circulation and metabolism of baboon kidneys during
isolated bloodless normothermic, normobaric perfusion
Invest. Urol. 6, 231 (1968)

NAJARIAN, J.S.; GULYASSY, P.P.; STONEY, R.J.; BRAUNSTEIN, P.
Protection of the donor kidney during homotransplantation
Ann. Surg. 164, 398 (1966)

NIZET, A.; GODON, J.P.; MATHIEU, P.; KRAMER, K.
Autonomous Response of Dog Kidney to Increased Blood Pressure
with and without Saline Loading
Pflügers Arch. 313, 245 (1969)

PEGG, D.E.; GREEN, C.J.; FOREMAN, J.
Renal preservation by hypothermic perfusion.
2. The influence of oxygenator design and oxygen tension
Cryobiologie 11, 238 (1974)

PETRITSCH, P.H.; SACKS, S.A.; NEWELL, M.E.; KAUFMAN, J.J.
Ex vivo renal surgery. Further use of a new perfusate
Am. J. Surg. 128, 408 (1974)

PICHLMAYR, R.; WONIGEIT, K.
Organverpflanzungen heute
Die gelben Hefte, Immunbiol.Inf. "E.v.Behring", XVII, Jg.,
Heft 1 (1977)

- PIZA, F.; FRITZER, W.; GASSER, G.
Der Perfusionsdruck als Kriterium der Funktionsfähigkeit
der Niere nach homologer Transplantation
Bull. Soc. Int. Chir. 28, 78 (1969)
- RAMARAJU, B.V.; PRAKASH, A.T.M.; KAPUR, M.; GULATI, S.M.
Acute renal ischaemia and the effect of local hypothermia
on the histological changes: an experimental study
Ind. J. Med. Res. 57, 925 (1969)
- RICHARDS, A.N.; DRINKER, C.K.
An apparatus for the perfusion of isolated organs
J. Pharm. Exp. Therap. 7, 467 (1915)
- ROETH, E.; T'OTH, I.; TOEROEK, B.
Histological features of stored kidneys after simple
hypothermic perfusion with preserving solutions of
different types
Int. Urol. Nephrol. 6, 243 (1974)
- ROSEN, S.M.; TRUNIGER, B.P.; KRICK, H.R.; MURRAY, J.E.;
MERRILL, J.P.
Intrarenal distribution of blood flow in the transplanted
kidney. Effect of denervation and rejektion
J. clin. Invest. 46, 1239 (1967)
- SACKS, S.A.; PETRITSCH, P.H.; LINDER, R.; KAUFMAN, J.J.
Renal autotransplantation. Further use of a new perfusate
Am. J. Surg. 128, 402 (1974)
- SACKS, S.A.; PETRITSCH, P.H.; KAUFMAN, J.J.
The use of hyperosmolar perfusates in renal preservation
Transplant Proc. 6, 283 (1974)
- SACKS, S.A.; PETRITSCH, P.H.; LEONG, C.H.; KAUFMAN, J.J.
Experiments in renal preservation: 48 and 72 hour canine
kidney preservation by initial perfusion and hypothermic
storage
J. Urol. 111, 434 (1974)
- SCHMIEDT, E.; HEINZE, H.G.
Nierentumoren. Operative und strahlentherapeutische
Behandlung
Münchener Med. Wschr. 113, 973 (1971)
- SCHMIEDT, E.
Neubildungen des Urogenitalsystems. Die Nieren- und Harn-
leitergeschwülste
In: Klinische Urologie
Hrsgb. ALKEN, C.E. und STAEHLER, W.
Thieme, Stuttgart 1973

SCHLOSSER, V.; GROTE, G.

Blood gases and acid-base metabolism with the use of blood and blood substitutes in artificial circulation during hypothermia
Surgery 55, 440 (1964)

SMITH, H.W.

Lectures on the kidney
Lawrence, Kansas 1943

SSENTJURIN, B.S.; SIMPSON, D.C.; SHARP, J.F.

Energy equivalent pressure
Arch. Surg. 93, 730 (1966)

STARLING, E.H.; VERNEY, E.B.

The secretion of the urine as studied on the isolated kidney
Proc. R. Soc. Lond. 97, 321 (1925)

STEVENS, L.E.; IVERSON, M.B.; REEMTSMA, K.

The preservation of kidneys by in vitro perfusion
Arch. Surg. 96, 540 (1968)

STEYN, J.; MOBLEY, T.L.; SUWANAGUL, A.

Factors influencing extracorporeal hypothermic perfusion of the isolated canine kidney
Brit. J. Urol. 38, 657 (1966)

SWANK, R.L.; FELLMAN, J.H.; HISSEN, W.W.

Aggregation of blood cells by 5-hydroxy-tryptamin (serotonin)
Cirkulat. Res. 13, 392 (1963)

THURAU, K.; KRAMER, K.

Die Reaktionsweise der glatten Muskulatur der Nierengefäße auf Dehnungsreize und ihre Bedeutung für die Autoregulation des Nierenkreislaufs
Pflügers Arch. ges. Physiol. 268, 188 (1959)

THURAU, K.; WOBER, E.

Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderungen in der Niere
Pflügers Arch. ges. Physiol. 274, 553 (1962)

THURAU, K.; DEETJEN, P.

Die Diurese bei arteriellen Drucksteigerungen. Bedeutung der Hämodynamik des Nierenmarkes für die Harnkonzentrierung
Pflügers Arch. 274, 567 (1962)

ULLMANN, E.

Experimentelle Nierentransplantation
Wiener klinische Wochenschrift 11, 1 (1902)

VAHLENSIECK, W.; GÖDDE, St.; PAQUET, K.J.; SIEDEK, M.;
 CERNÝ, J.; AIBRECHT, D.
 Konservierung von Organtransplantaten
 Wiederbelebung und Organersatz, Bd. 4, Heft 2, S. 62 (1967)

VALERI, C.R.; HIRSCH, N.M.
 Restoration in vivo of erythrocyte ATP, 2-3-diphospho-
 glycerata, potassium ion and sodium ion concentration
 following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored
 human red blood cells
 J. lab. clin. Med. 73, 722 (1969)

VETTO, R.M.; BELZER, F.O.; ROGERS, R.C.; PARK, H.Y.
 Rapid flow, isolated renal perfusion
 J. Surg. Res. 7, 520 (1967)

WOODS, J.E.
 Successful three to seven-day preservation of canine
 kidneys: immediate life-sustaining funktion
 Arch. Surg. 102, 614 (1971)

WOODS, J.E.; COOPERMAN, A.M.; MATHEWS, L.E.
 An effective system for long-term organ preservation
 Mayo Clin. Proc. 46, 754 (1971)

WEXLER, M.J.; GINSBURG, A.D.; LATZINA, A.; ASTER, R.A.;
 SLAPAK, M.
 Twenty-four hour renal preservation and perfusion
 utilizing platelet-rich plasma
 Ann. Surg. 174, 811 (1971)

WILKENS, H.; REGELSON, W.; HOFFMEISTER, F.S.
 The physiologic importance of pulsatile blood flow
 New Engl. J. Med. 267, 443 (1962)

WILSON, S.E.; GORDON, H.E.; PASSARO, E.
 Short-term in situ perfusion of the canine kidney
 following death
 Arch. Surg. 99, 413 (1969)

WRBA, H.; RABES, H.; MERKER, K.F.; DOERR, P.
 Zur Bedeutung des O_2 -Partialdruckes für die quantitative
 Bestimmung des Einbaus von radioaktiv markierten Ver-
 bindungen in Organtransplantate
 Exp. Cell. Res. 45, 167 (1966)

Herrn Priv.Do. Dr.med. P. Carl möchte ich für die Überlassung des Themas und besonders für die stete Förderung meiner Arbeit danken. Er half mir, die während der Bearbeitung auftretenden Schwierigkeiten durch anregende und weiterführende Diskussionen zu beheben.

Herrn Prof. Dr.med. E. Schmiedt gilt mein Dank für die Arbeitsmöglichkeit an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München.

Zahlreichen Mitarbeitern der Urologischen Klinik, sowie Herrn Priv.Do. Dr.med. E. Elsässer, Chefarzt der Urologischen Abteilung im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, bin ich für die Hilfe bei der Durchführung der Versuche zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 11. April 1946 wurde ich, Peter Schmidt, in Dortmund geboren. Dort verbrachte ich auch meine Schulzeit, die ich 1969 mit dem Abitur beendete. Im Sommersemester 1969 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig Maximilians-Universität München. Nach der Naturwissenschaftlichen Vorprüfung im Oktober 1970 und der Ärztlichen Vorprüfung im April 1972 studierte ich während des Sommersemesters 1973 an der Universität Wien. Anschließend kehrte ich an die Universität München zurück und bestand im Juni 1975 die Ärztliche Prüfung. Vier Monate meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Münchberg/Ofr., setzte sie für weitere vier Monate in der Inneren Abteilung der Klinik Auental in Bad Steben/Ofr. fort und beendete sie in der Geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Marienkrankenhauses in Schwerte/Ruhr. Im November 1976 wurde mir die Approbation erteilt.

